

ANNÉE 1939

THÈSE

N^o

728

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ
DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Emeric VERMES

Né le 22 Juillet 1897 à Szeged (Hongrie)

ANÉMIES " AGASTRIQUES "

Président : M. le Professeur LEROUX

LIBRAIRIE MARCEL VIGNÉ

11 et 13, Rue de l'École de Médecine

PARIS

—
1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ
DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Emeric VERMES

Né le 22 Juillet 1897 à Szeged (Hongrie)

ANÉMIES " AGASTRIQUES "

Président : M. le Professeur LEROUX

LIBRAIRIE MARCEL VIGNÉ

11 et 13, Rue de l'École de Médecine

PARIS

1939

LE DOYEN TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie Médicale.	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	{ LOEPER.
	{ CARNOT.
	{ CLERC.
Hygiène et clinique de la première enfance	Marcel LABBE.
Clinique des maladies des enfants	LEREBoullet.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	NOBECOURT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	{ CUNEO.
	{ GOSSET.
	{ GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	LEVY-SOLAL.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MOCQUOT.
Clinique thérapeutique médicale	OMBREDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE.
Clinique propédeutique	Pierre DUVAL.
Clinique de la Tuberculose	M. VILLARET.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	TROISIER
Clinique cardiologie	MATHIEU.
	LAUBRY.
Clinique d'Assistance Médico-Sociale	Clovis VINCENT.
	N...
	HAZARD
Professeurs sans chaire	{ HOVELACQUE.
	{ MULON.
	{ OLIVIER.
	{ SANNIE.
	{ VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINEPathologie chirurgicale.
 BARIETYPathologie médicale.
 BENARD (Henri) .. Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne . Pathologie médicale.
 J. BEZANÇON Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 DE GENNESPathologie médicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino laryngologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LAVIERParasitologie.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 Mlle J. LEVY Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOULONGUET Pathologie chirurgicale
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS... Pathologie chirurgicale
 PIEDELIEVRE Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT . Physiologie.
 GUENIOTObstétrique.

HEITZ-BOYER ...Pathologie chirurgicale
 LARDENNOISPathologie chirurgicale
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 LE LORIERObstétrique.
 SCHWARTZ Pathologie chirurgicale
 VANDESCALObstétrique.

**IV. — AGREGES CHARGES DE COURS
DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.**

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ...	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ	
BRULE		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VALLE- RY-RADOT			
SEZARY			
MM.		Clinique obstétricale.	
ECALLE			
METZGER			

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Eucation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MA MERE

A MON FILS

A MON PERE (*in memoriam*)

A MON FRERE

A MES AMIS :

M. L. et F. CHEVREL

PAULETTE GAUTHIER-VILLARS

MAURICE PERROT

RENÉ TRUHAUT

A NOTRE MAÎTRE

Monsieur le Professeur GUSTAVE ROUSSY

Recteur de l'Académie de Paris

Directeur de l'Institut du Cancer

Membre de l'Institut

Membre de l'Académie de Médecine

Commandeur de la Légion d'Honneur

Il est notre maître...

*Il serait vain de chercher des mots
qui puissent lui exprimer notre grati-
tude immense et notre fidèle attache-
ment,*

A NOTRE MAITRE
et
PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur ROGER LEROUX

Professeur d'Anatomie Pathologique
Sous-Directeur de l'Institut du Cancer •
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Son amitié nous fut précieuse et
restera toujours pour nous un guide
et un puissant recours.*

*Qu'il trouve ici le gage de notre
profonde et respectueuse affection.*

A Monsieur le Professeur Agrégé JEAN LHERMITTE

Médecin-Chef de l'Hospice Paul-Brousse
Directeur du Laboratoire Déjerine
de la Faculté de Médecine
Chevalier de la Légion d'Honneur

En hommage respectueux.

A Monsieur le Professeur CHARLES OBERLING

Chevalier de la Légion d'Honneur
*Dont nous nous honorons d'être
l'ami et un peu le disciple.
En gage de notre affection dévouée.*

A Monsieur le Professeur Agrégé RENÉ HUGUENIN

Médecin de l'Institut du Cancer
Chevalier de la Légion d'Honneur

Nous sentons tout le prix de sa fraternelle amitié.

Faible témoignage de notre affectueux dévouement.

ANEMIES " AGASTRIQUES "

Les travaux physio-pathologiques et cliniques récents montrent avec évidence que l'estomac joue un rôle primordial dans la régulation de l'hématopoïèse.

Déjà Handfield Jones, Flint, Fenwick, Quincke, Cahn et von Mehring, Kinnicutt, Martius, Grawitz, Hayem, Einhorn, Faber et tant d'autres ont attiré l'attention sur la relation probable entre l'altération morphologique et fonctionnelle de l'estomac et les processus anémiques. Mais, sous l'influence d'aussi fortes personnalités scientifiques qu'Ehrlich, Nægeli, etc., le facteur hématologique est resté pendant longtemps seul en vedette, et c'est seulement ces dernières années que l'on a abouti à des vues plus larges.

P. Chevallier et ses collaborateurs arrivent même aujourd'hui à la très intéressante conception qui envisage l'existence d'une maladie à manifestations diverses atteignant avec prédilection le sang, mais pouvant aussi bien l'épargner et dont le dénominateur commun est la gastrite atrophique. Il s'agi-

rait alors d' « anémies sans anémie » ou « métanémies », et l'on arrive à comprendre que le traitement antianémique peut faire disparaître des manifestations morbides telles que le prurigo leucodermique, l'urticaire digestive, etc., le fer agissant « chez des sujets non anémiques et sur des symptômes non sanguins ».

Actuellement, le foyer responsable des processus anémiques cryptogénétiques est considéré, par la majorité des auteurs, comme siégeant au niveau de la muqueuse stomacale.

Partant de cette notion, il semble logique d'admettre qu'une influence nocive, quelle qu'elle soit, agissant sur l'estomac, doit avoir un retentissement sur le sang.

L'ablation totale plus ou moins large de l'estomac et — à un degré moindre — une gastro-entérostomie représentent éminemment une telle influence nocive ou tout au moins une perturbation fonctionnelle; il est donc intéressant d'envisager — *a priori* — la répercussion sanguine de telles interventions opératoires. Les processus anémiques qui surviennent en effet en assez grand nombre chez les opérés de l'estomac semblent étayer cette supposition.

L'expression « anémie agastrique » créée par Morawitz prise dans son sens étymologique n'est pas suffisamment large; nous l'utiliserons néanmoins, en dépit de son étymologie, pour toutes les anémies susceptibles d'être mises en connexion avec une opération sur l'estomac quelle qu'elle soit. On pourrait même, par une extension peut-être

abusive, englober aussi les quelques rares cas d'anémie décrits à la suite de destruction plus ou moins large de la muqueuse gastrique par ingestion de produits chimiques.

Avant d'entreprendre l'étude des processus anémiques « agastriques », il nous paraît nécessaire de résumer brièvement, d'une part les rapports entre l'hématopoïèse physiologique et pathologique et l'estomac, d'autre part l'importance du facteur constitutionnel dans les anémies.

RAPPORTS DE L'HEMATOPOIESE ET DE L'ESTOMAC

1. On sait, à la suite des travaux essentiels de Castle et de ses collaborateurs, confirmés depuis par beaucoup d'autres auteurs, qu'il existe dans la muqueuse gastrique une substance dénommée : facteur intrinsèque, addisine, hémopoïétine, que l'on suppose sécrétée sur place. Cette substance s'emmagine, se transforme peut-être même, dans le foie et dans d'autres organes pour être utilisée selon les nécessités. On ignore sa nature, enzyme ou hormone. Elle disparaît du foie chez les malades atteints d'anémie pernicieuse et réapparaît dans les périodes de rémission (Ivy, Richter et Kim). Elle semble agir sur la moelle osseuse et paraît être indispensable au bon fonctionnement du système hémopoïétique. Son absence ou sa destruction aboutit à une maladie carentielle : anémie avec érythropoïèse de type embryonnaire, dont le signe le plus marquant est la réapparition de mégakloblastes (Ehrlich, Nægeli). Il semblerait que le facteur de Castle exerce son influence surtout sur

la qualité de l'érythropoïèse, tandis que le nombre de globules rouges est surtout en connexion avec le métabolisme du cuivre (Bence, Lendvay et Székely).

2. Les résultats obtenus par opothérapie gastrique dans l'anémie pernicieuse, superposables à ceux de l'opothérapie hépatique, sont des arguments cliniques particulièrement favorables à l'hypothèse de Castle.

3. L'achylie en elle-même, qui a été le point de départ des travaux de Castle, n'a aucune importance au point de vue de la pathogénie de l'anémie pernicieuse : il ne s'agit là que d'une manifestation coexistante. Le parallélisme n'est pas total, loin de là, entre la sécrétion d'acide chlorhydrique et de pepsine, d'une part, et la présence de facteur intrinsèque, d'autre part : il existe un grand nombre d'achyliques sans anémie pernicieuse qui possèdent donc le facteur intrinsèque; on peut noter par ailleurs quelques observations de malades atteints d'anémie pernicieuse et par conséquent dépourvus du facteur de Castle chez lesquels la sécrétion d'acide chlorhydrique et de pepsine est maintenue (Wilkinson, Singer).

4. Hitzenberger d'abord, Morris et ses collaborateurs ensuite, ont émis l'hypothèse que la polycythémie de Vaquez a pour substratum une hyperproduction du facteur intrinsèque. La polycythémie et l'anémie pernicieuse répondraient aux variations quantitatives de cette même substance dans le sens

positif ou négatif, les deux maladies ayant une relation analogue à celle qui existerait entre la maladie de Basedow et le myxœdème (Hitzenberger). Selon Hitzenberger la thérapeutique étiologique de la polycythémie vraie doit donc consister logiquement en une résection gastrique.

Le seul cas jusqu'ici connu de malade ainsi traité avec survie a été celui de SINGER, chez lequel se maintient guérie depuis trois ans une polycythémie à 7 à 8 millions de globules rouges; l'opération avait été décidée à la suite d'une sténose du pylore par rétraction cicatricielle d'un ulcère duodénal.

Barath et Fulop ont montré pour leur part que des malades atteints d'anémie pernicieuse étaient améliorés en recevant par voie rectale du suc gastrique provenant de malades atteints de polycythémie. Le tubage quotidien de ces derniers a d'ailleurs sur leur polycythémie un effet curatif, confirmant sur ce point les résultats thérapeutiques antérieurs de Hitzenberger, de Oerting et Brigg, de Schiff et de Middleton.

Nous avons vu dans ce qui précède des arguments favorables à l'hypothèse de Hitzenberger et Morris; mais d'autres faits apparaissent contradictoires : c'est ainsi que l'administration continue du principe antipernicieux, qui devrait aboutir à une polyglobulie permanente, n'amène en rien ce résultat (Minot); d'autre part, malgré des résections gastriques, même des deux tiers, certains auteurs (Fleischhacker et Klima, Velo) ont pu noter l'existence de polyglobulie. Un troisième argument prétendu contraire est la coexistence possible d'une

polycythémie vraie avec une achylie complète (Schur, Risak). Ce fait s'explique aisément par le manque de parallélisme entre la sécrétion chlohydrique et pepsique, d'une part, et du facteur intrinsèque, de l'autre.

Carnot, Caroli et Coppo expriment une sage réserve concernant la pathogénie invoquée plus haut de la véritable maladie de Vaquez, tout en admettant l'existence d'érythrémies gastrogènes.

5. L'introduction de la thérapeutique hépatique dans les anémies et par conséquent la nécessité pour la thérapeutique d'une différenciation diagnostique nette, ont eu comme heureuse conséquence une étude approfondie d'une forme spéciale des anémies : l'anémie hypochrome microcytaire, pour ne citer que l'une des quelque vingt-cinq appellations qui s'y rapportent (Schulten). Cette forme est caractérisée par une achylie, anacidité ou hypoacidité, et une anémie à type hypochrome microcytaire, coïncidant fréquemment avec des lésions plus ou moins accentuées de la langue, analogues à celles de l'anémie pernicieuse, avec des troubles trophiques de la peau, de la koïlonychie et des paresthésies légères. A ces troubles s'associe souvent une dysfonction ovarienne (Melocchi). Elle est l'apanage presque exclusif des femmes ayant dépassé l'âge de la puberté et n'ayant pas encore atteint la ménopause. La thérapeutique ferrugineuse est pleinement efficace.

Cherchons à expliquer la pathogénie de cette forme d'anémie.

Le fonctionnement normal de l'hématopoïèse n'est possible qu'avec une réserve de fer suffisante (Kunkel, Forster, Abderhalden). On sait d'autre part, d'après les travaux de Starkenstein, qu'au niveau de l'estomac l'absorption du fer nécessaire à la ration quotidienne n'est possible qu'en présence d'acide chlorhydrique. On a donc pensé que ces anémies hypochromes dépendraient d'une altération du métabolisme de l'hémoglobine, altération inhérente aux troubles de l'absorption du fer, par manque d'acide chlorhydrique dans le suc gastrique.

Mais l'achylie (l'anacidité ou l'hypoacidité) n'est pas admise comme facteur causal unique par la plupart des auteurs; ainsi Schulten insiste sur les points suivants :

a) Tous les malades achyliques ne deviennent pas anémiques, loin de là. Bloomfield et Polland ont pu suivre durant sept années 43 achylies, ayant persisté même après injection d'histamine, sans constater le moindre retentissement sanguin;

b) Tous les malades atteints d'anémie pernicieuse, donc hyperchromes durant les périodes d'activité de leur maladie, devraient être sujets à l'anémie hypochrome pendant les périodes de rémission, étant donné que presque tous sont achyliques; or le fait ne s'observe qu'exceptionnellement;

c) L'achylie est à peu près également répartie entre les deux sexes; l'anémie hypochrome microcytaire devrait donc s'y montrer en égale propor-

tion; or, elle survient presque exclusivement chez les femmes;

d) Le traitement de cette forme d'anémie par l'administration d'acide chlorhydrique et de pepsine, qui devrait être couronnée de succès si l'achylie était seule en cause, n'aboutit qu'à des échecs.

L'achylie n'est sûrement pas la cause de l'anémie hypochrome. Elle n'est que l'une des conditions qui, chez les prédisposés, déclenche le syndrome.

6. Les altérations stomacales plus ou moins marquées sont très fréquentes, et dans l'anémie pernicieuse, et dans l'anémie hypochrome microcytaire. Elles peuvent être constatées déjà cliniquement grâce à la gastroscopie. Il suffit de rappeler ici les travaux de Chevallier et Moutier qui notent, dans les anémies pernicieuses, surtout la gastrite atrophique en aires, parfois la gastrite atrophique diffuse, cette dernière étant par contre d'une fréquence très marquée dans les cas d'anémie hypochrome microcytaire.

La plupart des auteurs mentionnent, à l'encontre de Weinberg, Strauss et Oesterreich, des lésions inflammatoires gastriques dans leurs relations anatomiques d'anémies pernicieuses. Ainsi, pour Aubertin, l'estomac n'est histologiquement absolument normal que dans 2 cas sur 10 environ, la lésion la plus souvent observée étant une gastrite atrophique. Wallgreen, dans une étude entreprise à l'instigation de Schauman et portant sur 16 ané-

mies pernicieuses, signale des lésions inflammatoires et atrophiques constantes. Faber insiste particulièrement sur l'existence de ce type de lésion. Brown observe, pour sa part, 41 gastrites chroniques sur 42 examens histologiques et précise, dans 37 cas, la disparition des cellules acido-philés.

IMPORTANCE DU FACTEUR CONSTITUTIONNEL HEREDITAIRE DANS L'APPARITION DES ANEMIES

Le facteur héréditaire constitutionnel joue un rôle important et dans l'anémie hypochrome microcytaire (Schulten, Nægeli, etc.) et dans l'anémie pernicieuse (Gilbert et P.-E. Weil, Gulland et Goodall, Matthes, Meulengracht, Gram, Mustelin, Hoff, Scheidel, Ridder et tant d'autres).

FRANK rapporte le cas de deux jumeaux chez lesquels une anémie pernicieuse est apparue à 1 ans 1/2 d'intervalle. MEINERTZ signale un cas d'anémie pernicieuse chez un individu âgé de 16 ans, dont le père est mort de cette même maladie. SCHAUMAN a réuni 24 familles où au moins 2 proches parents ont eu de l'anémie pernicieuse. WILKINSON et BROCKBANK ont collationné, dans leur expérience personnelle et dans la littérature, 139 familles où deux ou plusieurs personnes ont été affectées par l'anémie pernicieuse, 59 où l'anémie pernicieuse et l'achlorhydrie coïncidaient, et 17 familles à membres achlorhydriques. Ils rapportent un exemple d'anémie pernicieuse familiale, où 4 générations sont intéressées; 8 membres ont présenté une anémie pernicieuse et 3 autres des achylies gastriques avec sang normal. Sur 291 parents de malades atteints d'anémie pernicieuse, 70 (24,1 p. 100) sont achlorhydri-

ques. GANSSLEN voit dans 18 p. 100 de ses cas un processus familial. NÆGELI compte avec 8 p. 100 d'incidence familiale. L'importance de ces chiffres est considérable, étant donné qu'il s'agit malgré tout d'une maladie rare (NÆGELI).

La question reste encore posée de savoir si l'anémie pernicieuse est un caractère dominant ou récessif, et dans quelle mesure les lois mendéliennes sont valables (Moschcowitz).

L'anémie pernicieuse et l'anémie hypochrome microcytaire peuvent être présentes dans la même famille (Nægeli, Hoř, Gram, Witts, Hurst, Schulden, Heath, Scheidel, etc.) et sont du point de vue génétique étroitement liées (Hoff Tempka); dans une même famille, où se transmet héréditairement la vulnérabilité de la muqueuse gastrique, la réponse aux influences nocives peut varier, donnant naissance à l'une ou l'autre des deux variétés d'anémies (Witts). Mais, les anémies hyperchromes mégalocytiques typiques d'une part, et les anémies hypochromes normocytiques ou microcytiques d'autre part, représentent des cas nettement tranchés (Singer, Hoff), à côté desquels existe un grand nombre de formes qui semblent les relier : anémies hypochromes qui, traitées par le fer, se « transforment » en anémies pernicieuses (Schauman, Campbell et Conybeare, Zadek, Witts, Gram, Lenzhartz, Dameshek, Nyfeldt); ou inversement, anémies pernicieuses « transformées » sous l'effet de l'opothérapie, en anémies hypochromes, nécessitant l'administration du fer (Morawitz, Beebe et Lewis, Heath, Christoffersen, Mogensen, Tempka, Hoff). Il semblerait donc que la séparation nette

entre l'anémie pernicieuse et les autres formes d'anémies, séparation exigée par Ehrlich et par Nægeli, ne peut plus être maintenue. Mais, s'agit-il ici d'une ligne directe conduisant d'une des maladies vers l'autre? Nous ne le croyons pas. En effet, divers faits plaident nettement contre l'idée de transition : ainsi la découverte du principe de Castle dont l'absence est liée à l'anémie pernicieuse établit une distinction essentielle entre celle-ci et l'anémie hypochrome, qui répond de son côté à un trouble du métabolisme du fer; de plus, la spécificité totale des deux thérapeutiques : opothérapie pour l'une, administration de fer pour l'autre (Bode et Weisswange, Schulten, Allodi, Penati et Quaglia), souligne à son tour cette différence. La transition apparente relève seulement de la superposition des deux maladies (Micheli) : tel cas peut débiter comme une anémie hypochrome, pour se présenter plus tard comme une anémie pernicieuse, parce que la sécrétion de l'acide chlorhydrique et celle du facteur intrinsèque se tarissent successivement (Witts).

La superposition des deux maladies peut se révéler *d'emblée* dans certains cas par la discordance entre la valeur globulaire et la dimension des globules rouges (Lottrup et Roholm).

Par ailleurs, les deux types d'anémie peuvent coexister sur un même sujet, mais les symptômes pernicieux dominant et masquent les signes d'anémie hypochrome; celle-ci alors ne s'extériorise que lors des rémissions de la première sous l'influence de l'opothérapie.

Enfin, l'apparition secondaire de l'anémie hypochrome peut être due à l'épuisement de la réserve ferrugineuse de l'organisme, réserve utilisée pour la néoformation intensive des globules rouges au cours de la rémission de l'anémie pernicieuse (Mogensen).

ANEMIES AGASTRIQUES CHEZ L'HOMME

Nous avons vu, en tenant compte des faits qui montrent les relations entre l'hématopoïèse et les fonctions stomacales, qu'il semble logique d'envisager que les lésions gastriques puissent avoir une répercussion sanguine.

Passons en revue les faits tirés de la littérature avant d'étudier chacun des facteurs qui paraissent influencer sur l'apparition des phénomènes sanguins observés.

La *gastrectomie totale* est une opération rare et difficile. Les cas suivis de « guérisons » sont peu nombreux.

Ainsi Uhlorn, en 1927, ne mentionne que 34 cas d'extirpation stomacale totale réelle avec survie. Finney et Rienhoff (1929) réunissent sur 67 résections totales, 31 cas (46,2 p. 100) avec survie. Stahnke (1933) ne signale que 62 extirpations stomacales totales. Ducuing et ses collaborateurs (1934), compulsant la littérature mondiale, arrivent au chiffre de 132. Fasiani et Chiatellino (1934) réunissent dans la littérature 155 cas de gastrecto-

mie vraiment totale; selon ces auteurs, la moitié des opérés a bien survécu à l'opération, mais la plupart d'entre ceux-ci ont disparu peu de temps après l'intervention par récidence du cancer; 29 sujets seulement auraient survécu à l'intervention au-delà de deux ans. Citons enfin Tatenò (1936) qui parle de 80 cas d'extirpation totale « guéris », y compris ses 3 cas personnels (avec 135, 182 et 193 jours de survie).

Parmi ces cas d'extirpation gastrique vraiment totale, on a décrit un nombre relativement impressionnant d'anémies pernicieuses :

Un cas de HARTMAN avec intervalle de deux ans entre l'intervention chirurgicale et l'apparition de l'anémie; 3 cas de BELL opérés pour cancer, communiqués oralement à HURST et rapportés par ce dernier; un cas de TREUPEL, sans précision, cité dans une enquête de la *Berl. Med. Ges.*; un cas de GRAM, cité par FASIANI et CHIATELLINO; un cas de DENNIG (8 ans)¹, un cas de LOBENHOFFER (6 ans 1/2), identique au cas rapporté aussi par BREITENBACH; un cas de POOLE et FOSTER (3 ans) et un cas de UNGLEY avec splénectomie (5 mois). Le cas de MOYNIHAN (sans examen de sang) et qui n'est pas considéré par HURST comme anémie pernicieuse, ainsi que le cas UNGER rapporté par COHN, ne sont pas suffisamment certains pour pouvoir les prendre en considération.

Les *gastrectomies partielles* sont très fréquentes. Il s'agit d'opérations utilisées depuis un certain nombre d'années sur une très grande échelle.

Le nombre des anémies pernicieuses, plus ou moins typiques apparues après résection partielle,

1. Le chiffre entre parenthèses désigne le temps écoulé entre la gastrectomie et l'apparition de l'anémie.

est assez élevé en soi, mais très bas en comparaison du nombre des résections gastriques partielles exécutées.

Ainsi les cas de ELLIS (15 ans), de RINDFLEISCH (sans précision en réponse à une enquête de la *Berl. Med. Ges.*), de DELORE (5 ans), de MEINERTZ (16 ans); 2 cas de BORGBJAERG et LOTTRUP (quelques années), de SCHEIDEL (6 ans), de HANGARTER (2 ans); de BERGER (6 ans), de ROWLAND et SIMPSON (6 ans), leur deuxième cas étant identique à celui d'ELLIS, de GOLDHAMER (2 ans), de DÉNÉCHAU et GAINARD (2 ans), de SINGER et STEIGMANN (2 ans 1/2), de HOFF (6 ans), de WOTZKA (7 ans), de VLADOS et collaborateurs (2 ans), 2 cas de BENICE (5 ans et 11 ans), un cas de HECK et WALTERS (1 an) et enfin un cas de THIELE (environ 8 ans) .

Quelques rares cas d'anémie pernicieuse ont pu également être observés après *gastro-entérostomie*.

On connaît ainsi les cas de CAMPBELL et CONYBEARE (8 ans) cités dans une revue de 75 cas d'anémie pernicieuse; des cas non publiés de WILLCOX (2 ans), de HOUTON, HORDER et LANGLOW-BROWN et cités par HURST; de GLANWILLE et HURST (2 ans), de SCHEIDEL (12 ans), de FAIRLEY et KILNER (3 ans), de HOLST-LARSEN (15 ans), de DAVIDSON (20 mois), de LUBLIN (2 ans) et enfin le cas de GÖRANDER (25 ans), cité d'après LUBLIN.

A côté de ces cas d'anémie pernicieuse plus ou moins typique, on peut collectionner, dans les mêmes conditions opératoires, un grand nombre d'*anémies hypochromes* (Cosin et Hurst, Vaughan, Hoff, etc.) et quelques cas de « transition » :

MORAWITZ (1930) a décrit 3 cas d'« anémie agastrique ». Dans le premier, les images sanguines d'anémie pernicieuse apparaissent 7 ans après une résection gastrique étendue pour cancer; l'affection réagit bien à l'extrait de foie et se « transforme » un an après en anémie hypo-

chrome. Le deuxième cas, anémie à caractère hypochrome, mais qui réagissait néanmoins à l'opothérapie, est apparu 8 ans après une résection pour ulcère. Le troisième cas, du genre aplastique favorablement influencé par la thérapeutique hépatique, s'est révélé 6 ans après une résection pour cancer.

DEDICHEN (1934) rapporte un cas identique à celui que MORAWITZ cite en premier lieu, mais aussi un cas inverse où l'anémie de type secondaire post-opératoire passe ultérieurement à l'anémie pernicieuse.

PLANTEYDT (1935) note l'apparition d'une anémie hypochrome 13 ans après une résection pratiquée selon la méthode de Billroth II; la maladie réagit bien au fer et se « transforme » au bout de 2 ans en une anémie hyperchrome réfractaire au même traitement.

Notons enfin les quelques rares cas d'anémie décrits à la suite des effets corrosifs de matières chimiques sur la muqueuse stomacale. Celui d'EIMER et PREIDT où une anémie hypochrome est consécutive à une ingestion de chlorure de zinc ayant nécessité une gastro-entérostomie; le cas de FLEISCHER-HANSEN, complété récemment par ALSTED, qui relate une anémie pernicieuse 7 ans après ingestion d'acide nitrique ayant détruit en grande partie la muqueuse gastrique. L'effet opothérapique fut favorable; actuellement, 14 ans après l'ingestion caustique persiste une anémie hypochrome. Un troisième cas rapporté par HURST et WITTS concerne une anémie simple achlorhydrique à la suite d'empoisonnement par l'acide oxalique. Ce cas reste étiologiquement discutable puisque l'on ne peut éliminer la possibilité d'une influence directe du produit chimique sur l'hématopoïèse.

A côté de ces cas isolés de valeur inégale, rapportés d'ailleurs de façon incomplète et où la possibilité d'une simple coïncidence ou la coexistence de cancer peuvent entraîner certaines causes d'erreur, on possède *quelques études d'ensemble que nous résumerons ci-après* en les rangeant par ordre chronologique.

SMITHIES (1918) a noté dans 68 gastro-entérostomies, 21 cas (soit 30,8 p. 100) où le taux de l'hémoglobine est de 80 p. 100 ou au-dessous.

LAKE (1928) rapporte 65 gastrectomies partielles et 71 gastroentérostomies dans lesquelles il ne fut jamais noté moins de 4,8 millions de globules rouges avec Hb 91,2 p. 100 en moyenne.

MORLEY et ROBERTS (1928) trouvent sur 21 cas opérés selon la méthode Polya 57,1 p. 100 d'anémiques; par contre, chez des malades où la résection gastrique fut pratiquée, selon la méthode de Schoemaker, sur 21 sangs examinés il ne fut noté que 4 cas, soit 19 p. 100 d'anémiques, et encore ces anémies peuvent-elles être imputables à d'autres facteurs. Les anémies mentionnées sont toutes de type « secondaire » plus ou moins pur. Il s'agissait uniquement d'opérés pour ulcère.

GORDON-TAYLOR et ses collaborateurs (1929) rapportent 52 cas (14 femmes et 38 hommes) d'ulcères gastriques, duodénaux et rarement gastro-jéjunaux avec résection partielle. Ils trouvent 23 cas (44 p. 100) d'anémie secondaire dont 8 légers et 15 marqués.

STERN (1929) relate 50 cas de résections stomacales complètement étudiées. Avec un recul maximum de 4 ans, il ne trouve aucune influence de la résection gastrique sur le sang.

HENSCHEN (1930), sur 56 cas de résection pour ulcère gastrique avec étude hématologique pré- et post-opératoire, signale seulement 3 cas (3,89 p. 100) avec anémie secondaire; ici encore ces anémies pourraient être imputées à des maladies coexistantes.

STRAUSS et ses collaborateurs (1930) ne trouvent sur 221 gastrectomies partielles pour ulcère du duodénum qu'un seul cas d'anémie d'ailleurs pré-existante à l'opération.

LÆWE (1931) étudiant 110 réséqués (dont 90 pour ulcère et 20 pour cancer) ne trouve aucun cas d'anémie pernicieuse, « quelques » cas vaguement analogues à cette maladie, et « quelques » anémies secondaires dites « agastriques ».

LUBLIN (1931) sur 46 malades (26 hommes et 20 femmes) examinés, dont 33 gastro-entérostomies simples, 6 gastro-entérostomies avec exclusion pylorique et 7 Billroth II, trouve 69 p. 100 d'anémie hypochrome le plus souvent très accentuée.

GUTZEIT (1932) rapporte sur 11 réséqués 10 anémies secondaires.

VELO (1932) ne trouve, avec un recul de 1 à 7 ans, aucune anémie pernicieuse sur 44 réséqués pour ulcère, mais par contre, un certain état hypochrome (Hb moyen = 70 p. 100). Il est intéressant de rappeler que l'auteur signale 29 cas d'hyperglobulie (au-dessus de 5 millions) malgré la résection.

L'étude de LOTTRUP et ROHOLM (1933) repose sur 23 cas : 35 p. 100 de ces réséqués pour ulcère montrent une anémie légère, 20 p. 100 une anémie moyenne. Un de leurs cas est probablement une anémie pernicieuse.

HARTFALL (1934) trouve sur 112 gastrectomies pour ulcère 22 cas d'anémie microcytaire peu importante et une anémie pernicieuse possible.

MEYER-BURGDORFF (1934) rapporte 66 résections avec 9 anémies secondaires et 4 se rapprochant de l'anémie pernicieuse.

RIEDER (1934) note sur 162 résections partielles pour ulcères (reprises avec un recul de 3 à 10 ans), 63 cas, soit 38,8 p. 100 avec Hb inférieur à 75 p. 100. Dans 39 de ces cas, il s'agit d'une anémie hypochrome manifeste.

MEULENGRACHT (1934) rapporte 6 cas d'anémie de type secondaire après intervention chirurgicale datant de 3 à 25 ans. Il s'agissait d'ulcères traités par gastro-entérostomies de types différents, avec, dans 2 cas, exclusion pylorique ou pylorectomie.

HOLST-LARSEN (1934) a examiné 86 résections (51 hommes et 35 femmes) et 65 gastro-entérostomies (39 hommes et 26 femmes) : il a trouvé les valeurs de Hb suivantes (calculées avec l'appareil de Sahli corrigé d'après le standard de Haldane qui donne Hb 109 p. 100 pour l'homme et 94 p. 100 pour la femme) :

sur 35 résections chez la femme, 17 présentent Hb infé-

rieur à 80 p. 100, 7 moins de 60 p. 100 et 2 moins de 40 p. 100; Hb moyen = 77 p. 100;

sur les 51 cas chez l'homme, 14 montrent Hb inférieur à 90 p. 100, 4 moins de 80 p. 100, mais aucun n'est au-dessous de 40 p. 100; Hb moyen = 88,4 p. 100;

sur les 26 femmes gastro-entérostomisées, les valeurs respectives de Hb sont : moins que 80 p. 100, 7 cas; moins que 60 p. 100, 2 cas, et aucun chiffre n'est au-dessous de 40 p. 100; Hb moyen = 80,9 p. 100.

Chez les 39 hommes gastro-entérostomisés, la valeur de Hb se chiffre à : moins de 90 p. 100 dans 10 cas; moins de 80 p. 100 dans 2 cas, et aucun ne s'abaisse au-dessous de 60 p. 100; Hb moyen = 97,4 p. 100.

Dans ces cas il s'agissait d'anémie de type secondaire réagissant bien au traitement ferrugineux; dans une seule observation de gastro-entérostomie chez une femme on note une anémie pernicieuse typique justiciable de l'opothérapie hépatique.

DEDICHEN (1934) rapporte 164 cas complets de résections stomacales (93 hommes et 71 femmes) et 19 gastro-entérostomies (15 hommes et 4 femmes) pour ulcère avec un recul maximum de 15 ans. Ses recherches montrent qu'après les résections il survient, dans environ 50 p. 100 des cas (83 cas) de l'anémie, de type secondaire le plus souvent. Sur ces 83 cas, 47 étaient des anémies prononcées (jusqu'à 24 p. 100 d'Hb) et 2 des formes « de transition ». Sur les 19 gastro-entérostomies : 3 anémies légères, Hb moyen = 92 p. 100 au Sahli.

FASIANI et CHIATELLINO (1934) ont étudié 166 réséqués (131 hommes et 35 femmes) et 57 gastro-entérostomisés (47 hommes et 10 femmes). Dans ce dernier groupe, ils ne trouvent pas d'anémiques et le chiffre moyen de l'Hb est 93,9 p. 100, le chiffre minimum étant 73 p. 100. Dans le groupe des réséqués suivant la technique Billroth II-Reichel-Polya, groupe constitué par 56 hommes et 21 femmes, les auteurs signalent : « Chez l'homme, conditions hématiques satisfaisantes; dans un seul cas, anémie importante avec chiffre de Hb 57; chez la femme, conditions d'anémie presque constante, et de haut degré dans 6 cas avec chiffres de Hb : 23, 25, 29, 30, 32, 46. » Dans le groupe des réséqués selon la méthode Billroth I (75 hom-

mes et 14 femmes), 2 cas sont caractérisés par un taux de Hb inférieur à 60 p. 100; dans 4 cas (femmes), Hb : 60, 62, 66, 68 p. 100.

FINSTERER (1935) n'a trouvé dans son matériel que 2 cas d'anémie grave dont un répondait peut-être à une anémie pernicieuse, le second se traduisait par une anémie secondaire rapidement guérie par produits hépatiques et gastriques.

VLADOS et ses collaborateurs (1936) n'ont jamais observé d'anémie dans 40 cas de résections réduites pour ulcères ou cancer. Par contre, ils mentionnent que les résections considérables peuvent être suivies tantôt d'une anémie hypochrome, tantôt d'une anémie pernicieuse.

TATENO (1936) note sur 17 cas de résection large (14 hommes et 3 femmes), 2 cas d'anémie hypochrome grave survenue 4 ans 1/2 et 8 ans après l'opération. Dans 3 cas personnels de gastrectomie totale, cet auteur a observé de l'anémie hypoplastique hyperchromique (valeur globulaire dans un des cas allant jusqu'à 1,38) avec leucopénie, légère polychromasie et anisocytose.

MERKLEN, ISRAEL et FROEHLICH (1936) rapportent sur 28 gastrectomisés pour ulcère de l'estomac « 10 anémies en général peu accusées et 10 états hypochromes ». Ils n'ont jamais trouvé de chiffres inférieurs à 3 millions de globules rouges et dans aucun cas le taux de l'hémoglobine ne descendait au-dessous de 70 p. 100. Chez 4 malades ils mentionnent de l'anisocytose, mais ils n'ont jamais observé de polychromatophilie, de poïkilocytose ni d'hématies nucléées.

NAEGELI (1936) a fait une enquête auprès d'un certain nombre de chirurgiens pour connaître leur opinion sur la fréquence des anémies « agastriques ». Les réponses peuvent être résumées dans le tableau suivant :

Nom des chirurgiens	Nombre de résection	Nombre des anémies pernicieuses	OBSERVATIONS
Schmieden	1.000	1	Nægeli considère cette anémie comme non pernicieuse
Bircher	1.000	0	Pas d'examens hématologiques approfondis.
De Quervain	Des centaines	0	Beaucoup d'examens hématologiques approfondis.
Clairmont	Plus de 500	0	50 opérés bien étudiés. Une anémie « secondaire » importante.
Haberer	Beaucoup, dont certaines totales	0	—
Enderlen	Env. 1.000	1	Quelques anémies de type « secondaire ».
Harms	Plus de 500	2	—
Von Seemen	100	0	Parfois: anémies « secondaires ».
Goto (de Fukuoka, Japon)	478	0	Après extirpation totale: anémies plus ou moins marquées.

Quelques auteurs ont essayé d'établir des statistiques inverses, c'est-à-dire de chercher parmi les anémiques le pourcentage de malades qui ont subi antérieurement des opérations au niveau du tube digestif.

DAVIES (1931) trouve sur 55 anémies hypochromes 7 gastro-entérostomies antérieures à 4-25 ans de distance.

SCHEIDEL (1933) rapporte de la clinique médicale de Heidelberg, sur 269 cas d'anémie pernicieuse, 2 résections stomacales antérieures pour ulcère, ayant été effectuées à 5 et 9 ans de distance. Un cas a dans ses antécédents (12 ans auparavant) une gastro-entérostomie.

FLEISCHHACKER et KLIMA (1935) ont examiné 200 anémies pernicieuses et 120 anémies hypochromes microcytaires. Dans 27 cas (8,43 p. 100) ils ont pu mettre en évidence des opérations gastro-intestinales préalables; 18 cas dont 15 résections stomacales se rapportent aux cas d'anémie hypochrome et 9 cas dont 6 résections gastriques se rapportent aux cas d'anémie pernicieuse.

Ces études sont plus ou moins complètes; leur rigueur scientifique inégale rend toute appréciation d'ensemble bien difficile. Les différentes limites que les auteurs assignent à l'anémie ajoutent encore à cette difficulté.

Morley et Roberts considèrent comme anémies les cas où l'on observe les chiffres suivants :

Hémoglobine inférieure à 60 % et globules rouges inférieurs à 4,5 millions.

Gordon-Taylor et ses collaborateurs distinguent entre une anémie légère : 70 à 80 % d'Hb ou 4 à 4,9 millions de globules rouges pour l'homme, 60 à 75 % ou 3,7 à 4,4 millions pour la femme et une anémie marquée : au-dessous des chiffres ci-dessus.

Lublin adopte les mêmes bases. La marge de Hb indiquée par Gutzeit est à 80 %.

Holst-Larsen considère comme anémie les chiffres au-dessous de 90 % pour l'homme et au-dessous de 80 % pour la femme. Pour Dedichen, l'ané-

mie commence au-dessous de 80 % d'Hb ou de 4 millions de globules rouges.

Un autre facteur peut fausser les statistiques : c'est l'apparition tardive des symptômes cliniques de l'anémie (Gordon-Taylor, Vaughan, Holst-Larsen, Dedichen), qui permet de supposer que le nombre réel des anémies est supérieur à celui qui est rapporté.

Quoi qu'il en soit, on peut déduire des différentes statistiques et malgré leurs résultats contradictoires, que l'existence d'anémies de type et de degré différents, survenant après les opérations gastriques, est une réalité. Si Merklen, Israël et Frœhlich ont raison de soutenir, pour un certain nombre de cas, que les chiffres observés sont ceux que l'on trouve chez les non-opérés et répondent « à des taux d'hypochromie couramment notés chez des individus normaux », il n'en est pas moins vrai que des anémies, même importantes, imputables, selon toute probabilité, à l'opération stomacale, sont d'observation courante.

Peut-il s'agir de simples coïncidences? On peut éliminer cette hypothèse :

1° A la lumière des statistiques comparatives entre sujets gastro-entérostomisés d'une part, et sujets réséqués d'autre part, une différence apparaît, correspondant à ces modes opératoires distincts, quant au nombre et au degré des anémies, malgré l'identité des maladies initiales (Fasiani et Chiatellino);

2° Les anémies observées avant l'intervention guérissent vite en général après l'opération (Henschen, Gordon-Taylor);

3° Les ulcères guéris par voie médicale ne montrent pas d'anémie (Anton Jervell cité d'après Holst-Larsen).

L'anémie produite par la résection gastrique n'est pas une anémie de type fixe, selon l'heureuse expression de Guillaume. On note surtout des anémies hypochromes microcytaires; un certain nombre d'anémies de type hyperchrome d'allure pernicieuse, surtout après résections totales; des cas qu'on pourrait considérer comme intermédiaires entre l'anémie pernicieuse et l'anémie hypochrome microcytaire; enfin un grand nombre de malades qui, malgré les résections stomacales, larges ou même totales, conservent une formule sanguine parfaitement normale.

Si la théorie de Castle est exacte, on doit s'attendre à observer une anémie pernicieuse après *chaque* gastrectomie totale. Il n'en est rien. Si le nombre des anémies pernicieuses observées à la suite de gastrectomies totales est relativement élevé, d'autres cas de résections totales en sont indemnes, même après de longues années.

Diverses interprétations sont possibles :

1° La résection n'est pas vraiment totale et les résidus de la muqueuse stomacale sont aptes à fournir le facteur intrinsèque;

2° Existence d'îlots de muqueuse stomacale au niveau de l'œsophage (Finney et Rienhoff);

3° Survie insuffisante. Il est certain qu'entre l'installation de l'anémie pernicieuse et ses premières manifestations apparentes, le temps écoulé est très long dans les anémies « spontanées ». Il en est de même pour les anémies « agastriques », de 5 mois jusqu'à 25 ans. Il semble que les réserves de facteur intrinsèque contenues dans les différents organes, en particulier dans le foie, soient largement suffisantes pendant longtemps. Ce n'est qu'après leur épuisement qu'apparaît l'anémie pernicieuse (Witts).

Dans ces conditions, la brièveté de la survie serait responsable de l'absence d'anémie pernicieuse (Poole et Foster).

Cette cause peut ne pas être valable pour tous les cas, car on connaît des cas négatifs, malgré une survie appréciable : 18 mois, 2 ans, 6 ans (Flint, Brigham, Stahnke, Walters, Mazzarella, Butler).

4° L'absence du facteur de Castle, à elle seule, ne suffit pas à déclencher une anémie pernicieuse (Singer);

5° Pluralité des sources du facteur intrinsèque (Singer, Lemoine et Lamblin, etc.). Certaines constatations parlent nettement en faveur de cette hypothèse : Meulengracht a fait une série d'expériences pour mettre en évidence le *lieu de sécrétion* du *facteur de Castle* dans l'*estomac* et le *duodénum* du porc. Cette substance semble être produite — d'après ses constatations — par les glandes pyloriques, par les glandes de Brunner et par les glandes cardiaques.

Ce sont les préparations provenant du segment pylorique qui ont la plus grande efficacité antianémique; le fait devient compréhensible, si l'on songe que le nombre des glandes est 3 à 5 fois plus élevé dans la région pyloro-duodénale que dans la zone du cardia. Les préparations provenant de la région fundique, qui correspond dans la nomenclature de MEULENGRACHT à la partie moyenne de l'estomac, seraient inactives au point de vue fonction hémo-poïétique. Ces glandes ne produiraient que de l'acide chlorhydrique, de la pepsine et du labferment. VLADOS et ses collaborateurs soutiennent, il faut le dire, une opinion en partie opposée à celle de MEULENGRACHT : le principe de CASTLE serait fourni par la région fundique et le pylore, c'est le cardia qui ne participerait pas à son élaboration.

Sharp, Mac Kean et Heide ont pu constater antérieurement à Meulengracht que l'efficacité des préparations duodénales était presque égale à celle des préparations gastriques.

GUTZEIT est arrivé aussi à un résultat positif ainsi que UOTILA, à l'encontre de HENNINGS et BRUGSCH. Selon KÜHNNAU, le suc duodénal peut agir dans certains cas d'anémie pernicieuse où les autres thérapeutiques ont préalablement échoué.

UOTILA mentionne deux cas d'anémie pernicieuse traitée par des préparations provenant de l'iléum desséché; l'effet thérapeutique s'est montré plus faible que celui des préparations pyloriques et duodénales, mais supérieur à celui des préparations cardiaques.

L'efficacité antianémique du *côlon* pulvérisé de porc a été mise en évidence par SCHEMENSKY dans 20 cas d'anémie pernicieuse. Cet auteur a obtenu une amélioration de l'état général et de l'état sanguin, mais de façon plus lente qu'avec les produits hépatiques et stomacaux.

Si Schemensky et Uotila pensent, sans l'affirmer, à la participation possible de l'intestin sous-duodénal dans la production du facteur intrinsèque, il est sage de signaler avec Nægeli que la présence

d'une substance en un point ne signifie pas obligatoirement sa production à ce niveau.

Par contre, il semble que la production du facteur intrinsèque au niveau du duodénum soit bien une réalité et que l'on puisse attribuer à ce fait l'absence de déviation hématopoïétique vers le sens embryonnaire dans nombre de cas de gastrectomies totales.

L'apparition de l'anémie pernicieuse signifierait l'insuffisance de cette source secondaire coexistant peut-être avec une prédisposition constitutionnelle. L'anémie pernicieuse n'apparaîtrait que chez les « stigmatisés » (Henschen), hypothèse parfaitement justifiée en raison de la grande importance du facteur héréditaire-constitutionnel dans l'éclosion des anémies.

*
**

Les anémies pernicieuses sont peu nombreuses après résection partielle ou gastro-entérostomie. Leur éclosion trouverait son explication, d'une part, dans des facteurs constitutionnels hypothétiques particulièrement favorables, d'autre part dans des facteurs secondaires, comme les lésions concomitantes plus ou moins intenses se développant aux deux bords de la résection, annihilant tout fonctionnement normal des parties restantes.

*
**

La grande majorité des anémies observées dans les résections partielles et dans les gastro-entérostomies est du type hypochrome.

Quels sont les facteurs qui semblent influencer sur son éclosion?

Le sexe. Il semble que le sexe féminin soit nettement « favorisé » :

AUTEURS	HOMMES		FEMMES		OBSERVATIONS
	opérés	anémiques	opérées	anémiques	
Morley	8	2	13	10.	Il s'agit du groupe opéré selon Polya.
Gordon-Taylor	38	15 (1)	14	8 (2)	(1) 8 anémies légères et 7 marquées. (2) Tous ces cas sont graves.
Meulengracht	Tous ses 6 cas sont des femmes.				
Dedichen	93	25	71	58	Hb moyen chez l'homme 88,6 p. 100. Hb moyen chez la femme 66 p. 100.
Lublin	L'anémie hypochrome post-opératoire frappe surtout les femmes.				
Holst-Larsen	Ce sont les femmes qui ont les anémies les plus importantes.				
Hartfall	80 p. 100 de ses cas concernent les femmes.				
Fasiani et Chiatellino	56	Une seule anémie importante (Hb 57)	21	Anémie presque constante(1)	(1) Dont 6 cas d'anémie de haut degré avec Hb 23, 25, 29, 30, 32 et 46.

L'âge ne semble pas avoir une grande influence; les chiffres sont plutôt contradictoires.

A titre d'exemple on peut citer LUBLIN et DEDICHEN. Tandis que le premier croit avoir observé qu'au-dessus de 45 ans les opérés semblent avoir une tendance plus élevée pour l'anémie qu'au-dessous, le deuxième pense le contraire : dans sa statistique toutes les femmes au-dessous de 40 ans, sauf une, ont de l'anémie.

L'influence des conditions d'acidité créées par l'intervention opératoire présente un grand intérêt en raison de l'importance pathogénique de l'anacidité dans l'éclosion des anémies hypochromes.

Dans la sécrétion gastrique, on peut distinguer trois phases : une première phase psychique (céphalique), une deuxième phase chimique (gastrique) et une troisième phase, intestinale. La résection de l'antrum supprime la deuxième phase. La persistance des deux phases restantes aboutit quand même à la sécrétion, si la région fundique sécrétante est en état de fonctionner (Klein). Il faut abandonner la notion de l'influence exclusive de l'antrum sur la fonction sécrétrice de la région fundique, devant le nombre de cas où persiste la sécrétion de suc gastrique, malgré la résection antrale.

Par exemple, sur 44 gastrectomisés pour ulcère de l'estomac et du duodénum, 7 ont conservé l'acide chlorhydrique, d'après MERKLEN, ISRAËL et FRÖHLICH, et sur 16 résections rapportées par MARX, 11 montrent une achlorhydrie totale, 4 une achlorhydrie à jeun mais réagissant à l'histamine, et 1 avec acide chlorhydrique libre, même à jeun.

L'achlorhydrie est néanmoins le résultat habituel des opérations mutilantes les plus courantes de l'estomac. Elles résultent en grande partie de la neutralisation de l'acidité par la régurgitation du suc intestinal.

PERMAN a pu démontrer d'une façon saisissante que les repas d'épreuve donnent des résultats faux : sur 14 cas de Billroth II, le repas d'épreuve met en évidence 9 anacidités et 5 fois un peu d'acide chlorhydrique; par contre, dans 14 autres cas de Billroth II, avec fistules, étudiés dans les dix premiers jours, l'acide chlorhydrique n'a manqué que 3 fois; 4 fois il s'est trouvé en quantité diminuée, mais 7 fois il a été en quantité normale.

A côté des anacidités par neutralisation, il existe des anacidités vraies dues à des lésions de la zone sécrétante elle-même, ou à l'ablation large de l'estomac intéressant cette zone.

Quoi qu'il en soit, le résultat est le même : la nourriture ne subit pas ou ne subit que peu l'influence de l'acide chlorhydrique, et le fer, n'étant pas ionisé, ne peut être utilisé (Holst-Larsen).

L'étude des résultats fournis par les différents auteurs ne démontre pas une concordance évidente entre l'anacidité et les anémies, d'autant que les conditions d'acidité post-opératoires peuvent varier, non seulement d'un cas à l'autre, mais aussi chez le même malade et dans les délais assez restreints.

STRAUSS et ses collaborateurs ne trouvent pas d'anémie dans leurs cas, malgré 95 p. 100 d'achlorhydrie définitive. Les cas de LAKE sont tous, sauf un, achlorhydriques; malgré ce fait, pas d'anémie. Dans 20 p. 100 des cas de GORDON, TAYLOR et de ses collaborateurs l'acide chlorhydrique libre se rencontre à peu près dans la même proportion dans les

cas anémiques et non anémiques. GUTZEIT trouve l'acide chlorhydrique libre chez 10 anémiques après résection 3 fois et sur ses 7 anémiques après gastro-entérostomose 4 fois. Dans l'étude de HOLST-LARSEN la présence d'acide chlorhydrique libre semble être (sauf une exception) incompatible avec un processus anémique, par contre l'achlorhydrie ne va pas obligatoirement entraîner de l'anémie. C'est ce qui résulte de ses chiffres : sur 59 réséqués, 56 achlorhydries dont 23 seulement son anémiques. Les 3 avec acide chlorhydrique libre sont exempts d'anémie. Chez les gastro-entérostomisés, sur 32 examinés 19 sont achlorhydriques, dont 9 anémiques. Des 13 sujets ayant de l'acide chlorhydrique libre, un seul est anémique. Pour DEDICHEN la tendance à l'anémie dans les cas d'achylie occasionnée par une opération est plus grande que dans les cas d'achylie « spontanée ». Pour les 211 achyliques (non opérés) de FABER, on trouve 59 anémiques (27 p. 100), tandis que chez les réséqués de DEDICHEN, sur 164 (qui ne sont même pas tous achyliques) il se trouve 83 anémiques (au delà de 50 p. 100). LUBLIN de son côté ne trouve aucune relation bien définie entre les modifications de l'acidité et de l'anémie : souvent il note un abaissement de l'acidité, tantôt l'acidité n'est pas modifiée, tantôt son taux est même augmenté.

On ne peut donc considérer les conditions d'acidité comme déterminantes dans l'éclosion de l'anémie hypochrome. Elles sont importantes, mais on peut penser, avec Holst-Larsen, qu'elles ne sont pas les seuls et peut-être même pas les plus importants facteurs dans la pathogénie des anémies hypochromes post-opératoires.

Le mode opératoire semble présenter une influence nette pour certains auteurs, en particulier lorsqu'il est procédé à l'exclusion du pylore, en relation ou non avec une résection.

Dans la statistique de LUBLIN, sur 7 Billroth II, 6 sont anémiques et sur les 36 gastro-entérostomies, l'exclusion

du pylore étant effectuée 6 fois, tous ces 6 cas sont anémiques. HOLST-LARSEN semble confirmer cette manière de voir : dans 9 de ses propres cas l'exclusion pylorique a été faite conjointement avec la gastro-entérostomie; sur ce nombre : 6 anémiques. Il faut signaler toutefois, à l'encontre : l'inexistence d'anémies, imputables à l'opération, dans la publication de HENSCHEN, malgré le fait que sur 77 résections, il n'y a que 5 résections transverses et 20 FINSTERER, toutes les autres étant Billroth II. Les chiffres de DEDICHEN sont les suivants : sur 115 résections selon la méthode Polya, on trouve 56 anémies (48,7 p. 100); sur 38 Billroth II, 17 (44,7 p. 100); sur 8 Billroth I, 4 (50 p. 100) et sur 4 résections transverses 2 anémies (50 p. 100), mais le nombre des opérés selon les procédés de Billroth II et Polya est seul suffisamment élevé pour permettre une conclusion quant à la fréquence. La statistique de GORDON-TAYLOR, sans avoir une valeur comparative, les résections effectuées étant en majorité selon le procédé de Polya ou Polya-Balfour, indique néanmoins, avec ses 44 p. 100 d'anémiques, une tendance élevée vers l'anémie dans ce mode opératoire. Mais les plus éloquents sont les chiffres de MORLEY et ROBERTS : sur 21 sangs examinés des réséqués selon le mode Polya : 12 sont anémiques à l'encontre des 4 anémiques de la série des opérés (21) selon la méthode Schœmaker. Ces auteurs considèrent que la différence est due au fait que dans les opérations de SCHÖEMAKER il y a tôt ou tard une large récupération de la capacité sécrétoire de l'acide chlorhydrique, indiquant qu'il s'agissait plutôt d'une désorganisation des relations hormonales ou des réflexes que d'une diminution réelle de la surface sécrétoire. Ils incriminent aussi à l'actif du procédé de Polya l'évacuation très rapide de l'estomac, tandis que l'opération de SCHÖEMAKER dérivée de Billroth I donne des résultats infiniment plus physiologiques.

Cette **évacuation rapide** du bol alimentaire est invoquée par de nombreux autres auteurs, mais, à la lumière des chiffres, cette constatation n'est pas absolument convaincante.

Ainsi LUBLIN, ayant examiné 26 de ces malades de ce point de vue, a trouvé les chiffres suivants : sur 7 non anémiques : 5 évacuations rapides et 2 normales; sur 11 anémies légères : 2 évacuations très rapides, 8 rapides et 1 lenté; sur 8 anémies marquées : 2 évacuations très rapides et 6 rapides.

*
**

Tels sont, tirés de la pathologie humaine, les faits cliniques et les facteurs qui semblent les conditionner.

Avant d'envisager les conclusions qui découlent de cette étude, nous allons passer en revue des données de l'expérimentation.

ANEMIES « AGASTRIQUES » EXPERIMENTALES

Il est naturel qu'en présence des observations cliniques et physio-pathologiques mettant en relief la relation de l'hématopoïèse et de la fonction gastrique (et duodénale), et devant la démonstration d'anémies « agastriques », on ait tenté de créer de tels états expérimentalement.

La plupart de ces expériences ont été exécutées sur des chiens, d'autres sur le porc, sur le rat, sur le lapin et même sur le singe.

Expériences sur le chien. — Les premières expériences de ce genre ont été rapportées par Ivy, Morgan et Farrel (1931). Ces auteurs ont effectué, d'une part, l'abouchement de l'œsophage dans le duodénum (termino-terminal), l'estomac refermé et fistulisé restant dans la cavité abdominale (11 animaux), d'autre part (3 cas) une véritable gastrectomie totale termino-latérale, avec splénectomie éventuelle. Ces animaux ont survécu à l'opération au moins 6 mois; 7 étaient encore vivants au moment de la publication, c'est-à-dire plus de six ans après l'intervention. Cinq cas d'anémie sont

survenus au cours de la gestation (3 fois sur une même chienne, et 1 fois sur 2 autres); d'autres processus anémiques ont atteint 3 mâles. Il s'agissait d'anémies du type secondaire, avec parfois anisocytose, apparaissant 4 à 8 mois après l'opération. Cinq de ces animaux avaient subi l'exclusion gastrique et un la résection totale véritable. L'administration d'huile de foie de morue par la bouche et l'injection sous-cutanée de fer ont agi d'une façon favorable.

Silberstein et Hauswirth (1931) ont constaté, après extirpation duodénale, avec ou sans extirpation pylorique concomitante, une grande variabilité du nombre des globules rouges avec tendance polycythémique nette et discrète hypochromie. Malgré cette activité régénératrice de la moelle osseuse, les animaux sont plus sensibles aux saignées que les animaux non opérés. Deux animaux présentaient un état hyperchrome avec polychromasie, poïkilo- et anisocytose et quelques érythroblastes; l'opothérapie hépatique est restée sans effet.

Gutzeit (1932) rapporte 7 gastrectomies totales réussies, avec survie de 3 à 7 mois. L'anastomose latéro-terminale a été effectuée entre le jéjunum et le cardia. L'auteur signale une lésion progressive du système érythro-leucopoïétique aboutissant à une anémie hypochrome aplastique sans signes d'augmentation de la destruction sanguine. Le taux de l'hémoglobine a baissé de 20 à 80 % du taux initial, le nombre des globules rouges a diminué de 20 à 65 %. La valeur globulaire est pas-

sée de 0,9 à 0,4. Absence d'érythroblastes, de mégalocytes et de réticulocytes. Rarement : anisocytose, poïkilocytose et polychromasie. Leucopénie importante.

Aron et Bauer (1933) rapportent 4 cas de gastrectomie chez le chien, avec chute rapide de l'hémoglobine réalisant en deux semaines une anémie hypochrome très intense, le nombre des globules rouges restant à peu près stationnaire.

La duodénomectomie, par contre, réalise une formule sanguine d'anémie hyperchrome par diminution notable du nombre des globules rouges sans aucune influence sur le taux de l'hémoglobine. L'expérience n'a duré qu'un mois environ...

Petri et ses collaborateurs (1935) ont institué 5 catégories d'expériences sur le chien :

a) 5 gastrectomies totales (œsophago-jéjunostomie latéro-terminale); après 11 à 12 mois $1\frac{1}{4}$, 3 animaux meurent spontanément, avec une anémie hypochrome progressive, apparaissant quelques mois après l'intervention, de gravité moyenne ou importante et sans mégalocytose.

b) 16 extirpations du pylore, de la région fundique avoisinante et de la partie proximale du duodénum; 3 chiens ont pu être observés pendant 14 à 16 mois. On notait une diminution progressive du taux de l'hémoglobine avec tendance à la polyglobulie, sans mégalocytose. Un de ces animaux développait par la suite une anémie assez grave, avec hyperplasie de la moelle osseuse, hyperchromie mais sans mégalocytes : image ressemblant vaguement à une anémie pernicieuse humaine.

c) 8 résections totales de l'estomac et de la partie proximale du duodénum; 4 animaux observés pendant 2 à 5 mois présentaient une anémie hypochrome parfois très marquée d'apparition précoce et d'évolution rapidement mortelle. Pas de mégalo-cytose.

d) 1 extirpation de toute la partie fundique. L'animal observé pendant 4 mois $1/2$ a montré une anémie légère sans microcytose, qui s'est installée lentement pour devenir stationnaire au bout de 2 mois $1/2$.

e) Une seule extirpation du pylore, de la région fundique avoisinante et de tout le duodénum à durée d'observation suffisante : 2 mois. Résultat : anémie simple progressive devenant grave. Pas de mégalocytose.

Fontès, Kunlin et Thivolle (1935) ont observé deux cas de gastrectomie totale avec rétablissement de la continuité digestive par cardio-duodénostomie, « de façon à éviter les troubles qui sont liés à l'exclusion duodénale et qui se traduisent par la disparition de la sécrétine et par l'insuffisance de la sécrétion biliaire et pancréatique ». Durée d'observation : un an en moyenne; apparition progressive d'une anémie hypochrome après élévation passagère de la valeur globulaire au début.

Kohno (1935) rapporte 6 gastrectomies totales (2 avec anastomose œsophago-duodénale termino-latérale et 4 avec anastomose œsophago-jéjunale termino-latérale). Résultat : une anémie hypoplas-tique, hypochrome avec macrocytes, sans mégalo-

cytes et mégalo blastes et sans troubles du système leucopoïétique. La résection partielle et la gastro-entérostomie simple ne s'accompagnent que de lésions sanguines peu importantes, avec retour possible à l'état normal.

Les observations de Ducuing, Miletsky et Soula (1936) ont porté sur 9 gastrectomies totales. Abouchement œsophago-entérique termino-terminal ou termino-latéral. Cinq chiens encore vivants au moment de la publication ont présenté des crises anémiques efficacement traitées par la médication opothérapique splénique et gastrique, avec adjonction de fer; parmi ces animaux figurèrent 3 chiennes dont les manifestations anémiques se sont révélées à l'occasion de la gestation. Quatre chiens sont morts sans qu'on puisse attribuer leur mort à une autre cause que l'anémie.

Vlados et ses collaborateurs (1936), après 16 extirpations de la région fundique, ont vu apparaître une anémie hyporégénérative intéressant et le nombre des globules rouges et le taux de l'hémoglobine. Disparition des phénomènes anémiques en 2 à 3 mois 1/2. Les résections pyloriques n'ont fourni à ces auteurs que des anémies très légères et passagères. Par contre, ils mentionnent des anémies hypochromes hypoplastiques à caractère difficilement définissable après résections totales (4 cas) et subtotaux (2 cas).

Tous ces résultats sont plus ou moins positifs, mais il existe aussi des expériences négatives comme celles de Mann et Graham (1932) portant sur 6 chiens (œsophago-duodénostomie termino-

terminale) observés de 18 mois à 6 ans environ. Aucun animal n'a présenté d'anémie qui puisse être rattachée à la résection stomacale.

*
**

Certains auteurs ont essayé de modifier les résultats habituels des gastrectomies effectuées sur le chien en intervenant simultanément sur d'autres facteurs. Ainsi :

Mullinex, Dragstedt et Bradley (1933) ont adjoint la saignée à la gastrectomie et observé un ralentissement de la régénération sanguine.

Singer (1935) a fait intervenir après la résection stomacale l'infestation par bothriocéphale. Résultat : anémie hyperchrome sans mégalocytes.

Shumacker et Wintrobe (1935), partant de l'idée qu'une défectuosité dans l'accumulation de la substance antianémique, principalement dans le foie, peut être une des causes de l'anémie pernicieuse, ont essayé d'associer gastrectomie et facteur hépatique en administrant du tétrachlorure de carbone *per os*. Tandis qu'ils n'ont obtenu par la seule gastrectomie totale qu'une anémie légère normocytaire et rarement microcytaire, l'ingestion de tétrachlorure de carbone a déterminé une anémie sévère, macrocytaire dans les stades ultérieurs, avec lésions étendues du foie à l'autopsie.

*
**

D'autres auteurs ont tenté de produire des processus anémiques en agissant sur la muqueuse stomacale par des produits chimiques, ainsi :

Leake et Ritchie (1926) ont obtenu chez le chien, avec du fluorure de sodium, une légère gastrite avec anacidité ou hypoacidité; résultat : anémie en 10 semaines avec normoblastes et anisocytose.

Vlados et ses collaborateurs (1936) ont pratiqué l'introduction répétée de nitrate d'argent à 5 % par fistule artificielle dans l'estomac avec application sur la totalité de la muqueuse, cette manœuvre étant inefficace si elle est limitée à la région fundique. Ils ont ainsi réalisé une atrophie de la muqueuse, puis observé une anémie hyporégénérative.

L'application de produits chimiques plus ou moins toxiques comporte une possibilité d'erreur, car ces produits peuvent agir directement sur l'hématopoïèse.

Expériences sur le porc. — Bence (1933) a observé après gastrectomie totale avec ablation de la muqueuse duodénale jusqu'à l'embouchure du cholédoque, une première phase d'un an environ avec anémie hypochrome microcytaire. Plus tard, dans les deux années suivantes, il note l'apparition d'une anémie hyperchrome mégalocytaire progressive avec leucopénie, thrombopénie, ictère et urobilinogénurie, coexistant avec une importante hyperplasie rouge de la moelle osseuse des grands os et érythropoïèse mégalocytaire de caractère embryonnaire. Néanmoins, l'hémosidérose manquant dans les organes, Bence hésita à considérer les anémies obtenues comme des anémies pernicieuses vraies. L'action curatrice à l'égard de l'anémie pernicieuse des extraits de foie et d'autres

organes est annihilée si les extraits proviennent d'animaux gastrectomisés, fait confirmé aussi par les expériences de Goodman, Geiger et Claiborn (1935).

Maison et Ivy (1934) n'ont pu constater dans leurs expériences que l'apparition d'anémie hypochrome microcytaire 3 mois après résection gastrique. L'administration du fer en injection sous-cutanée a eu un effet thérapeutique favorable à l'encontre de son ingestion *per os*.

Expérience sur le rat. — Les recherches de Maison, Highstone et de leurs collaborateurs (1933) portent sur 89 rats gastrectomisés, dont 16 ont vécu au delà de 30 jours. Un animal a été sacrifié le 320^e jour. Résultat : anémie avec microcytose, anisocytose et hypochromie.

Expériences sur le singe. — Goldhamer (1934) effectue 8 gastrectomies totales avec œsophago-jéjunostomie sur *Macacus Rhesus*. L'anémie hypochrome s'est développée 24 ou 72 heures après l'opération; elle a persisté. L'auteur ne note pas d'anémie pernicieuse, malgré une légère tendance à l'augmentation de la valeur globulaire et malgré une leucopénie. Réticulocytose, polychromatophilie et présence d'érythroblastes.

Bussabarger et Ivy (1936) travaillant aussi sur *Macacus Rhesus* ont constaté l'apparition d'une anémie hypochrome normocytaire, réagissant bien au fer, à la suite d'une gastrectomie réalisée sur 8 animaux.

Expérience sur le lapin. — Dodds, Hills, Noble et Williams (1935) ont obtenu des lésions gastriques graves telles qu'ulcères uniques, situés dans la région acidogène, par administration d'extrait spécial du lobe postérieur hypophysaire; ces lésions s'accompagnaient de disparition temporaire de l'acide chlorhydrique libre, même après injection d'histamine. Le retentissement sanguin qui, par la suite, disparaît spontanément, consiste en une anémie hyperchrome avec réticulocytose, anisocytose et macrocytose.

*
**

Ainsi les données expérimentales semblent corroborer, au moins dans une certaine mesure, les enseignements de la pathologie humaine.

CONCLUSIONS

L'étude de tous ces faits, tant cliniques qu'expérimentaux, permet de déduire les notions suivantes :

A) Notions tirées de la pathologie humaine :

1) Les constatations semblent confirmer les hypothèses qui attribuent à l'estomac un rôle dans l'hématopoïèse.

2) L'anémie « agastrique » existe.

Elle est tantôt hypochrome, tantôt hyperchrome, tantôt « de transition ».

3) L'un des facteurs importants de son éclosion est la perturbation des fonctions sécrétoires de toutes sortes : il semble que l'anémie relève du manque de fer par achlorydrie, du manque du principe de Castle ou parfois du défaut de l'un et de l'autre (Hoff).

4) La fréquence, le caractère et la gravité dépendent donc, dans une certaine mesure, de la nature et de l'étendue de l'acte opératoire exécuté sur l'estomac.

Il est possible que le surmenage anormal qu'impose au segment supérieur de l'intestin grêle l'évacuation rapide de l'estomac joue son rôle ainsi que les processus entéro-coliques inflammatoires (Gutzeit, Dedichen, Wotzka) qui ont été mis en cause dans les théories toxiques anciennes des processus anémiques.

5) Le fait que l'anémie hypochrome peut apparaître ou faire défaut à la suite de l'achylie post-opératoire, qu'elle prédomine dans le sexe féminin chez les opérées de l'estomac, comme elle le fait dans les anémies « spontanées » de cette sorte, indiquent, entre autres, que d'autres facteurs digestifs, ou extra-digestifs, ignorés encore pour la plupart, jouent un rôle important dans la pathogénie de ces anémies post-opératoires.

Par analogie avec l'anémie pernicieuse et l'anémie hypochrome microcytaires « spontanées » où les facteurs héréditaires constitutionnels jouent un rôle très important, on peut envisager qu'un de ces facteurs extra-digestifs des anémies post-opératoires est aussi d'ordre héréditaire constitutionnel.

6) La thérapeutique est identique et agit de la même façon que dans les deux types correspondants d'anémies « spontanées », mais un certain nombre d'anémies de type apparemment hypochrome réagissent favorablement à l'opothérapie, comme il arrive aussi, dans les cas « spontanés », indiquant la viciation d'emblée de la production du principe de Castle et du métabolisme du fer.

B) Notions tirées de l'expérimentation :

1) L'anémie est un résultat fréquent et même, selon l'expression de Ducuing, Miletzky et Soula, en parlant du chien, une conséquence à peu près régulière de la gastrectomie totale. Le seul résultat négatif est celui de Mann et Graham.

2) L'anémie est en général hypochrome, normocytaire ou microcytaire. Elle est régulièrement progressive, de gravité moyenne ou franchement grave.

3) L'ablation de la région fundique seule aboutit à une anémie légère à évolution lente qui devient stationnaire (Petri) ou disparaît complètement en 2 ou 3 mois 1/2 (Vlados).

4) L'ablation du pylore et du duodénum en entier détermine une anémie hypochrome progressive banale grave (Petri).

5) L'ablation de la totalité de l'estomac et du duodénum adjacent (région brunnerienne) entraîne une anémie hypochrome grave à évolution rapide aboutissant à la mort (Petri).

6) L'ablation du pylore et du duodénum ou celle du duodénum seul aboutit à une variabilité numérique des globules rouges avec tendance polycythémique ou à des anémies hyperchromes (Silberstein et Hauswirth).

7) La résection du pylore et de la région brunnerienne du duodénum provoque une anémie hypochrome lentement progressive avec une dis-

crète tendance vers la polycythémie ou une anémie hyperchrome, mais sans mégalocytes (Petri).

8) On n'a jamais réussi à reproduire intégralement une anémie pernicieuse analogue à celle de l'homme. Les cas s'en approchant le plus ont été obtenus par gastrectomie et ablation de la muqueuse duodénale jusqu'à l'embouchure du cholédoque chez le porc (Bence).

Toutes les expériences (sauf celles de Bence) ont pour caractère commun l'absence de mégalocytes. L'anisocytose, la poikilocytose et la polychromasie sont parfois mentionnées.

9) Les facteurs régissant le taux de l'hémoglobine et le nombre des globules rouges semblent être dissociés (Petri).

10) La gastrectomie fait disparaître la faculté de l'organisme de subvenir aux nécessités accrues de l'hématopoïèse dans certaines conditions, comme la grossesse (Ivy, Morgan et Farrel, Schumacker et Wintrobe). « L'organisme du chien gastrectomisé est un terrain propice à l'anémie », et l'anémie déjà existante présente, sous des influences occasionnelles, une acuité plus grande (Ducuing).

11) Les facteurs qui interviennent dans l'éclosion des processus anémiques à la suite des opérations expérimentales mutilantes de l'estomac et du duodénum sont, d'une part, la perturbation ou la disparition de la fonction antianémique spécifique de la région gastro-duodénale; d'autre part,

l'achylie, l'inanition et l'intoxication intestinale (Petri). La raison pour laquelle un certain nombre d'animaux restent exempts d'anémie échappe encore, pour le moment, à une explication valable.

12) L'impossibilité de reproduire chez l'animal, par résection stomacale et duodénale plus ou moins large une anémie pernicieuse analogue à celle de l'homme peut s'expliquer par le fait qu'à la disparition indispensable du facteur intrinsèque gastro-duodénal doit s'ajouter encore la perturbation ou la disparition d'un ou plusieurs autres facteurs que nous ne connaissons pas à l'heure actuelle.

Il faut envisager par ailleurs que, chez l'animal, l'anémie pernicieuse spontanée, en tant que syndrome analogue à celui de l'homme, n'existe pas (Naegeli).

Le comportement différent de l'homme et des animaux à l'égard de l'anémie pernicieuse pourrait être dû à la possibilité de différences tant dans les réserves ferrugineuses que dans le système réticulo-endothéliale (Bence), possibilité que nous ne pouvons que citer sans preuve.

*
**

Quoi qu'il en soit, les expériences démontrent la relation étroite entre l'hématopoïèse et les fonctions gastro-duodénales.

S'il existe encore de très nombreux points obscurs, les facteurs extra-digestifs entre autres,

les observations concernant l'existence des anémies « agastriques » chez l'homme, ainsi que les expériences réalisées, apportent une confirmation au moins partielle aux théories nouvelles concernant l'hématopoïèse.

Vu le Doyen :

TIFFENEAU.

Vu le Président :

Roger LEROUX.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

Allodi (A.). — L'achilia gastrica, Arch. ital. d. mal. d'app. diger., 1935, 3, p. 500-27.

Allodi (A.), *Penati (F.) et Quaglia (F.)*. — Sulle anemie ipochromiche essenziali., Minerva Medica, 1934, 1, p. 489-506.

Alsted (G.). — Pernicious anaemia after nitric acid corrosion of the stomach. — Lancet, 1937, I, p. 76-79.

Alt (H.-L.). — Extensive resection of the small intestine in the rat with special reference to anemia. — Am. J. Digest. Dis. and Nutrition, 1936, 3, p. 169-173.

Anardi (F.). — Sulle anemie de resezione gastrica. Ann. ital. di chir., 1935, 14, p. 451-500.

Aron (E.) et Bauer (R.). — Anémie expérimentale chez le chien. Influence respective de la gastrectomie totale et des dérivations pancréatique, biliaire et duodénale. C. R. Soc. Biol., 1933, 113, p. 1065-1067.

Baráth (E.) und Fülöp (J.). — Untersuchungen über den pathogenetischen Zusammenhang von perniziöser Anämie und splenomegaler Polycythämie. Z. f. klin. Med., 1935, 129, p. 172-177.

- Baráth (E.) und Fülöp (J.).* — Ueber den pathogenetischen Zusammenhang von perniziöser Anämie und Polycythaemia rubra. *Klin. Woch.*, 1935, 14, p. 1077-78.
- Baumecker.* — Agatrische Anämien. 55. Tagung der Deutschen Ges. f. Chirurgie; in *Zentralbl. f. Chirurgie*, 1931, 58, p. 1411.
- Beebe (R. T.) and Lewis (G. E.).* — Maintenance dose of potent material in pernicious anemia. *Am. Journ. of. Med. Sci.*, 1931, 181, p. 796-812.
- Bence (J.).* — Die Rolle des Magens und der Leber in der Pathologie der perniziösen Anämie. *Z. f. klin. Med.*, 1933, 126, p. 127-142.
- Bence (J.).* — Die Beziehungen der experimentellen agastrischen Anämie zur Perniciosa. *Z. f. klin. Med.*, 1936, 130, p. 275-298.
- Bence (J.), Lendvai (J.) und Székely (J.).* — Der Kupfergehalt des Blutes bei Anämien, *Z. f. klin. Med.*, 1936, 130, p. 299-309.
- Berger (L.).* — Anaemia perniciosa nach Magenresektion, etc... *Med. Klin.*, 1931, 27, p. 169-170.
- Berglund (H.), Watkins (C. H.) and Johnson (R.).* — Significant difference in response of pernicious anemia to fetal calf and beef liver feeding. *Proc. Exp. Biol. Med.*, 1928, 25, p. 834-835.
- Bloomfield (A. L.) and Polland (W. S.).* — The fate of people with unexplained gastric anacidity. Follow-up studies. *J. Clin. Invest.*, 1935, 14, p. 321-24.
- Bode (O. B.) und Weisswange (W.).* — Die einfache achlorhydrische Anämie. *Deutsche med. Woch.*, 1932, 58, p. 1995-96.

- Borgbjaerg (A.) und Lottrup (M. C.).* — Blutuntersuchungen bei der Achylie, speziell mit Rückblick auf die perniziöse Anämie. *Acta Med. Scand.*, 1929, 72, p. 539-560.
- Bossard (A.).* — Ueber das Spätblutbild nach ausgedehnten Magenresektionen wegen *Ulcus ventriculi* und *Ulcus duodeni*. *D. Z. f. Chirurgie*, 1934, 243, p. 118-26.
- Breitenbach (G.).* — Stoffwechselversuch nach totaler Magenresektion. *Münch. med. Woch.*, 1929, 76, p. 1920-1.
- Brigham (C. B.).* — After history in a case of successful total extirpation of the stomach. *Philadelphia Med. Journ.*, 1900, 5, p. 247-249.
- Brown (M. R.).* — The pathology of the gastrointestinal tract in pernicious anemia and subacute combined degeneration of the spinal cord. A study of one hundred and fifty-one autopsies. *New-England J. Med.*, 1934, 210, p. 473-477.
- Bussabarger (R. A.) and Ivy (A. C.).* — Hematologic studies on gastrectomized monkeys. *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.*, 1936, 34, p. 151-152.
- Calcar (R. P. van).* — Der magenlose Hund und die Achylia gastrica. Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Verdauung und Ernährung. Leyden. Van Doesbrugh, 1925.
- Campbell (J. M. H.) and Conybeare (J. J.).* — Addison's anaemia, *Guy's Hosp. Rep.*, 1922, 72, p. 265-301.
- Carnot (P.), Caroli (F.) et Coppo (M.).* — Les érythrémies hyperchyliques. *Paris Médical*, 1935, I, p. 312-315.

- Castle (W. B.).* — Etiology of pernicious and related macrocytic anemias. Harvey Lect., 1934-1935, 1936, p. 37-48.
- Chastagnol (H.).* — Le rôle de la sécrétion gastrique dans les anémies (en particulier dans les anémies pernicieuses). Thèse de Paris, 1935, 18, p. 709.
- Cheney (Garnett).* — Gastro-enterology in 1935. Arch. Int. Med., 1936, 58, p. 728-759.
- Chevallier (P.).* — Les anémies. Le Journal Méd. Français, 1937, 26, p. 395-421.
- Chevallier (P.), Moutier (F.), Stewart (W.), Sévaux (A.) et Ely (Z.).* — L'atrophie gastrique et la thérapeutique anti-anémique dans des affections sans anémie. Conception d'une maladie à manifestations diverses dont les anémies essentielles ne sont que des formes cliniques graves. Bull. et Mém. de la Soc. des Hôp. de Paris. 10. XII. 1934, p. 1606-15.
- Chiatellino (A.).* — Osservazioni sulle anemie ipocromiche de resezione gastrica. Arch. Ital. Mal. App. diger., 1934, 3, p. 160-198.
- Christoffersen (N. R.).* — Pernicious anemia subsided after removal of adenoma of the stomach. Acta Med. Scand., 1934, Suppl. 59, p. 163-172.
- Cohn (M.).* — Röntgenuntersuchung einer Frau welcher der Magen und beide Nervi vagi reseziert worden sind. Berl. klin. Woch., 1913, 50, p. 1393-1395.
- Connery (J. E.) and Jolliffe (N.).* — Studies on the « acid deficit » in pernicious anemia. With re-

- port of a case showing return of free acid. *Am. J. Med. Sci.*, 1931, 181, p. 830-836.
- Cosin (C. F.) and Hurst (A. F.)*. — Case of non addisonian anaemia with achlorhydria resulting from gastro-jejunosomy performed for duodenal ulcer. *Guy's Hosp. Rep.*, 1930, 80, p. 414-16.
- Dameshek (W.)*. — Primary hypochromic anemia (erythro-normoblastic anemia); new type of idiopathic anemia. *Am. Journ. Med. Sci.*, 1931, 182, p. 520-553.
- Davidson (L. S. P.)*. — Macrocytic haemolytic anaemia. *Quart. J. Med.*, 1932, 1, p. 543-578.
- Davies (D. T.)*. — Studies on achlorhydria and anaemia. *Quart. J. Med.*, 1930-1931, 24, p. 447-467.
- Davies (D. T.)*. — Simple achlorhydric anaemia. *Lancet*, 1931, 221, II, p. 385-391.
- Davies (D. T.) and James (T. G. I.)*. — Achlorhydria and anaemia in advancing years. *Lancet*, 1930, 219, p. 899-901.
- Davis (D.) and Vanderhoof (D.)*. — Development of pernicious anemia in patient under observation; case report. *Virginia Med., Monthly*, 1930, 57, p. 250-251.
- Dedichen (J.)*. — On blood changes after gastric resections. *Acta Chir. Scand.*, 1934, 75, p. 242-257.
- Dejust-Defiol (S.)*. — Le principe anti-anémique des extraits gastriques. *Sang*, 1935, 9, p. 265-271.
- Delore (P.)*. — Gastro-pylorctomie pour ulcus. Syndrome de Biermer; discussion de son origine gastrique. *Lyon Méd.*, 1928, 141, p. 601-606.

Denechau (D.) et Gaignard (L.). — Un cas d'anémie hyperchrome et hémorragique mortelle, apparue deux ans après une résection notable de l'estomac pour ulcère térébrant de la petite courbure. Soc. Fr. d'Hémat. Séance du 5-2 1934. In Sang, 1934, 8, p. 338-343.

Denecke (G.). — Neuere Ergebnisse der Hämatologie. Med. Klin., 1936, 32, p. 159-162 et p. 196-197.

Dennig (H.). — Perniziöse Anämie nach Magenresektion, Münch. med. Woch, 1929, 76, p. 633.

Dodds (E. C.), Hills (G. M.), Noble (R. L.) and Williams (P. C.). — The posterior lobe of the pituitary gland. Its relationship to the stomach and to the blood picture. Lancet, 1935, I, p. 1099-1100.

Dragstedt (C. A.), Bradley (J. D.) and Mead (F. B.). — Effect of iron on hemoglobin regeneration in gastrectomized dogs. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1935, 33, p. 58-60.

Dreyfus (C.). — Les anémies dites « agastriques ». Contribution à l'étude du rôle du tube digestif dans la maladie de Biermer. Paris Médical, 1932, 22, p. 84-91.

Du Bois (A. H.). — Trois cas d'anémies graves non biermériennes chez l'adulte. Sang, 1934, 8, p. 422-433.

Ducuing (J.), Soula (C.) et Fränkel (R.). — La gastrectomie totale chez l'homme. Journ. de Chirurgie, 1934, 44, p. 175-210.

Ducuing (J.), Miletzky (O.) et Soula (C.). — L'anémie agastrique expérimentale. Sang, 1936, 10, p. 409-432.

Eimer (K.) und Preidt (H.). — Agastrische Anämie.

Arch. f. Verdauungskrankh., 1932, 51, p. 145-158.

Einhorn (M.). — Remarks on achylia gastrica and pernicious anaemia. Med. Rec., 1903, 63, p. 321-326.

Ellis (A.). — Discussion on the etiology and treatment of subacute combined degeneration of the spinal cord. Proc. of Roy. Soc. of Med., 1924-1925, 18, Sect. Neurol., p. 27.

Estomac et hématopoïèse. — Enquête de « La Vie Médicale », 1936, 17, p. 573-585.

Etienne (G.), Véraïn (M.) et Louyot (P.). — La gastrotrophie dans l'anémie pernicieuse de Biermer. Presse Médicale, 1934, 42, p. 809-811.

Faber (K.). — Achylia gastrica mit Anämie. Med. Klin., 1909, 5, p. 1210.

Faber (K.). — Gastritis und Anämie. Zbl. f. inn. Med., 1932, p. 1016-1026.

Faber (K.) and Gram (H. C.). — Relations between gastric achylia and simple and pernicious anaemia. Arch. Int. Med., 1924, 34, p. 658-668.

Faber (K.) und Nyfeldt (A.). — Anämie und Intestinaltractus. Erg. d. ges. Med., 1928, 11, p. 273-297.

Fasiani (G. M.) et Chiatellino (A.). — Syndromes anémiques chez les opérés de l'estomac. Presse Médicale, 1934, 42, p. 2080-2084.

Fauley (G. B.), Strauss (H. A.) and Ivy (A. C.).

Studies on effects of subtotal gastric resection in dog. Am. J. Surg., 1932, 17, p. 427-433.

Fenwick (S.). — On atrophy of the stomach, 1870, II, p. 78-80.

- Finney (J. M. T.) and Rienhoff (W. F. Jr).* — Gastrectomie. Arch. Surg., 1929, 18, p. 140-162.
- Finsterer (H.).* — Le traitement chirurgical de l'ulcère gastrique et de l'ulcère duodénal ainsi que les complications de ces deux affections. Revue belge des Sciences Médicales, 1935, 7, p. 745-780.
- Fleischer-Hansen (C. C.).* — Un cas de corrosion de l'estomac par un acide avec développement consécutif d'une anémie pernicieuse (en danois). Hospitalstidende, 1932, 75, p. 855-862.
- Fleischhacker (H.) und Klima (R.).* — Ueber Anämien nach Magen-und Darmoperationen. Z. f. klin. Med., 1935, 129, p. 227-234.
- Flint (A.).* — Clinical lecture an anaemia. Amer. Med. Times, 1860, I, p. 181-186.
- Flint (E. R.).* — A case of complete gastrectomy for carcinoma of the stomach. Brit. Med. Journ., 1928, II, p. 979-980.
- Fontès (G.), Kunlin (J.) et Thivolle (L.).* — Impossibilité de réaliser une anémie à type biernérien par gastrectomie totale chez le chien. C. R. Soc. Biol., 1935, 120, p. 1291-1294.
- Fontès (G.), Kunlin (J.) et Thivolle (L.).* — Mécanisme pathogénique de l'anémie hypochrome, consécutive à la gastrectomie chez le chien. C. R. Soc. Biol., 1935, 120, p. 1294-1296.
- Fontès (G.), Kunlin (J.) et Thivolle (L.).* — Le métabolisme du fer et l'hématopoïèse chez le chien après gastrectomie totale et exclusive. Sang, 1936, 10, p. 433-445.

- Fontès (G.), Kunlin (J.) et Thivolle (L.).* — L'anémie consécutive à la gastrectomie ne peut être qu'hypochrome. *Nutrition* 1936, 6, p. 331-335.
- Frank (H.).* — Erblichkeit der Anaemia perniciosa und Beobachtung an eineiigen Zwillingen. *D. Arch. f. klin. Med.*, 1933, 175, p. 96-107.
- Goldhamer (S. M.).* — The pernicious anaemia syndrome in gastrectomized patients. *Surg. Gyn. Obst.*, 1933, 57, p. 257-260.
- Goldhamer (S. M.).* — Blood changes following gastrectomy in monkeys. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1934-1935, 32, p. 310-312.
- Goldhamer (S. M.).* — Relationship between gastric juice volume and erythropoiesis in patients with untreated pernicious anemia. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1934-1935, 32, p. 476-477.
- Goldhamer (S. M.).* — Presence of intrinsic factor of Castle in gastric juice of patients with pernicious anemia. *Amer. J. M. Sci.*, 1936, 191, p. 405-410.
- Goodman (L.), Geiger (A. J.) and Claiborn (L. N.).* — Anti-anemia potency of liver after gastrectomy in swine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1935, 32, p. 810-812.
- Gordon-Taylor (G.), Hudson (R. V.), Doods (E. C.), Warner (J. L.) and Whitby (L. E. H.).* — The remote results of gastrectomy. *Brit. J. Surgery*, 1928-1929, 16, p. 641-667.
- Gorse (J.).* — Anémies et gastrectomies. *Prat. Med. Franç.*, 1936, 17, p. 81-86.

Greppi (E.). — Sulle anemie ipocromiche da microcitosi e sulla loro evoluzione in anemia perniciosa. *Haematol.*, 1934, 15, p. 573-592.

Grawitz (E.). — Ueber tödtlich verlaufende Kachexien ohne anatomisch nachweisbare Ursache; ein Beitrag zur Frage der intestinalen Intoxicationen. *Berl. klin. Woch.*, 1903, 40, p. 561-590.

Guillaume (A. C.). — Etude physio-pathologique sur le rôle hématopoïétique de l'estomac. Introduction à l'étude des gastrites anémiantes et hyperémiantes. *Arch. des mal. de l'app. dig.*, 1936, 26, p. 241-259. — ...Les anémies provoquées post-opératoires des gastrectomies. *Arch. des mal. de l'app. dig.*, 1936, 26, p. 1015-1039, — ...L'hypergastrie et l'hypogastrie et leurs rapports avec l'hématopoïèse. *Arch. des mal. de l'app. dig.*, 1937, 27, p. 375-396.

Gutzeit (K.). — Die Gastroenteritis und ihre Folgeerscheinungen V. Störungen der Erythropoese VI. Beziehungen zur perniziösen Anämie. *Münch. med. Woch.*, 1932, 79, p. 1591-1596 et p. 1830-1834.

Gutzeit (K.). — Schwere Anämien nach totalen Magenresektionen. *Klin. Woch.*, 1932, 11, p. 376-377.

Gutzeit (K.) und Herrmann (J.). — Zur Wirkung von Magenstoffen auf die perniziöse Anämie. Nativer Magensaft, Pylorus- und Fundusschleimhaut, Dünndarmwand. *Münch. med. Woch.*, 1931, 78, p. 266-268.

Hahn (P. F.) and Whipple (G. H.). — Iron metabolism; its absorption, storage and utilization in

- experimental anemia. Amer. J. M. Sci., 1936, 191, p. 24-42.
- Handfield (Jones C.)*. — Diseases of the stomach. London, 1855.
- Hangarter (W.)*. — Perniziöse Anämie und Magenresektion. Deutsch. med. Woch., 1930, 56, p. 2000-2001.
- Hartfall (S. J.)*. — Gastrectomy and gastro-entrostomy anaemia. Guy's Hosp. Rep., 1934, 84, p. 448-467.
- Hartfall (S. J.)*. — Some observations on achlorhydria and anaemia. Brit. med. J., 1934, I, p. 136-141.
- Hartfall (S. J.) and Witts (L. J.)*. — Gastric secretion in simple achlorhydric and allied anaemias. Guy's Hosp. Rep., 1933, 83, p. 3-23.
- Hartman (H. R.)*. — Blood changes in a gastrectomized patient simulating those in pernicious anemia. Amer. J. med. Sci., 1921, 162, p. 201-206.
- Hauswirth (L.) und Silberstein (F.)*. — Experimentelle Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Duodenums. Med. Klin., 1928, 24, p. 1725-1726.
- Heath (C. W.)*. — The interrelation of pernicious anaemia and idiopathic hypochromic anemia. The study of a family in which both conditions occurred singly and combined. Amer. J. med. Sci., 1933, 185, p. 365-381.
- Heck (F. J.) and Walters (W.)*. — Development of macrocytic anemia following resection of stomach. Proc. Staff. Meet. Mayo. Clin., 1936, 11, p. 118-121.

Henning (N.) und Brugsch (H.). — Ueber die Verteilung des anti-anämischen Faktors in der Magenschleimhaut. Deutsche med. Woch., 1931, 57, p. 757-759.

Henschen (C.). — Ueber das Spätblutbid der Magenresezierten im Zusammenhang mit der Frage des Vorkommens von Resektionsanämien und deren Prophylaxe. Arch. f. klin. Chir., 1930, 162, p. 621-653.

Hitzenberger (K.). — Die Rolle des Magens in der Blutbildung. Klin. Woch., 1934, 13, p. 1345-1349.

Hitzenberger (K.). — Zur Frage der Pathogenese der Polycythämia vera. Z. f. klin. Med., 1936, 129, p. 778-782.

Hoff (F.). — Blutpathologie und Magensekretion sowie ihre eropathologischen Beziehungen. Münch. med. Woch., 1935, 82, p. 531-534 et 580-583.

Hochrein (M.). — Ueber Anämien nach Magenresektion. Münch. med. Woch., 1929, 76, p. 1327-1328.

Hurst (A. F.). — La dégénérescence combinée subaiguë de la moelle et ses rapports avec l'anémie perniciose. L'anachlorydrie et les intoxications intestinales. Ann. de Méd., 1928, 24, p. 5-23.

Hurst (A. F.). — Achlorhydria and achylia gastrica and their connexion with the Addison's anaemia-subacute combined dégénération syndrome and simple (non-addisonian) achlorhydric anemia. Quart. J. Med., 1932, 1 (nouvelle série), p. 157-177.

Isaacs (R.), Sturgis (C. C.), Bethell (F. H.) and Goldhamer (S. M.). — Blood. A review of the recent literature. *Arch. Int. Med.*, 1936, 57, p. 1186-1246.

Helson (J.) et Kocen (M.). — Les progrès de l'hématologie dans les dix dernières années. *Sang*, 1936, 10, p. 602-616.

Ivy (A. C.), Morgan (J. E.) and Farrel (J. I.). — The effects of total gastrectomy. (Experimental achylia gastrica in dogs with the occurrence of a spontaneous anemia and anemia of pregnancy). *Surg. Gyn. Obst.*, 1931, 53, p. 611-620.

Ivy (A. C.), Richter (O.) and Kim (M. S.). — Some experiments bearing on the etiology of pern. anemie. *Amer. J. of Phys.*, 1932, 101, p. 59.

Ivy (A. C.), Richter (O.), Meyer (A. F.) and Green-gard (H.). — Relation of gastrectomy to anaemia. On presence of substances effective in pernicious anemia in canine stomach and liver. *Amer. J. Digest. Dis. and Nutr.*, 1934, 1, p. 116-119.

Jona (A.). — Ipocromoemia in corso di anemia perniciosa (Contributo di clinica ematologica). *Arch. Sci. Med.*, 1935, 60, p. 605-636.

Jung (F. T.) and Jones (K. K.). — Gastrectomy in the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1932, 29, p. 902-903.

Klein (E.). — Gastric secretion. V. Achlorhydria following partiel gastrectomy for ulcer : studies with histamine and the transplanted gastric pouch. *Arch. of Surgery*, 1935, 30, p. 162-170.

- Klein (E.).* — Gastric secretion after partiel gastrectomy. J. Am. Med. Assoc., 1927, 89, p. 1235-1239.
- Klumpp (T. G.) and Koletsky (S.).* — The relation of gastric secretion to hematopoiesis. Ann. Int. Med., 1935, 8, p. 991-1007.
- Kohno (A.).* — Experimentelle Untersuchungen über morphologische Blutveränderungen nach totaler Magenexstirpation. Deutsche Z. f. Chirurgie, 1935, 245, p. 783-790.
- Kühnau (W.).* — Ueber die Behandlung der perniziösen Anämie mit Duodenalsaft. Münch. med. Woch., 1933, 80, p. 1772-1773.
- Lake (N. C.).* — The later results of partial gastrectomy. Lancet, 1928, 215, p. 268-274.
- Larsen Holst (T.).* — On the presence of anaemia after ventricle operations. Acta. Med. Scand., 1934, 83, p. 110-129.
- Leake (C. D.) and Ritchie (C.).* — A preliminary note on the blood picture in dogs following experimental atrophic gastritis induced by sodium fluoride. Am. J. of Phys., 1926, 76, p. 234.
- Leeuwen (H. C. von).* — Die hypochrome gastrogene Anämie und die hypochrome enterogene Anämie: Zwei Anämieformen. Klin. Woch., 1933, 12, p. 698-702.
- Lehmann (R.).* — L'atrophie gastrique dans la maladie de Biermer. Prat. Med. Franç., 1936, 17, p. 87-93.
- Lemaire (A.) et Lambin (P.).* — Le problème de l'anémie pernicieuse. Sang, 1933, 7, p. 117-138.

Lenhartz (H.). — Diagnostische und therapeutische Erwägungen bei perniziöser Anämie. Münch. med. Woch., 1930, 77, p. 669-675.

Levine (S. A.) and Ladd (W. S.). — Pernicious anemia; a clinical study of 150 consecutive cases with special reference to gastric anacidity. Bull. of John Hopkins Hosp., 1921, 32, p. 254-266.

Lobenhoffer (W.). — Ueber totale Magenresektionen. Münch. med. Woch., 1934, 81, p. 241-243.

Loewe (G.). — Magenresektion und Blutbild. 42. Tagung der Vers. nordwestdeutsch. Chirurgen. Zbl. f. Chirurgie, 1931, 58, p. 2551-2552.

Lottrupp (M. C.) und Roholm (K.). — Veränderungen im Blutbild nach Magenresektion mit besonderer Berücksichtigung der Anaemia perniciosa. Acta. Med. Scand., 1933, 80, p. 243-250.

Lublin (H.). — On the late symptoms after gastroenterostomy and resection of the stomach (Billroth II), for gastric and duodenal ulcer. Acta Med. Scand. Suppl. 41, 1931, p. 1-131.

Lublin (H.). — On the anemia following gastric operations. Am. Jour. Digest. Dis. a. Nutrition, 1936, 3, p. 8-10.

Maison (G. L.), Highstone (W. H.), Mayka (J.), Burgert (P. H.) and Murray (D. E.). — Anemia following gastrectomy in the rat. Am. Journ. Phys., 1933, 105, p. 69-70.

Maison (G. L.) and Ivy (A. C.). — Gastrectomy and subsequent hematologic studies in the hog. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1934, 31, p. 554-555.

- Mann (F. C.) and Graham (A. S.).* — Gastrectomy; an experimental study. *Ann. Surg.*, 1932, 95, p. 455-63.
- Martius (F.).* — Ueber anaemische Zustände insbesondere über schwere Anaemien gastrointestinalen Ursprungs. *Med. Chir. Centralbl. Wien.*, 1897, 32, p. 709-713.
- Marx (Ch. L.).* — Le fonctionnement de l'estomac après gastrectomie. Thèse de Paris, 1935, 58, p. 275.
- Mazzarella (O.).* — Gli aspetti dell'emopoiesi in un caso di gastrectomia totale per ulcus. *Il Policlinico. Sezione pratiqua*, 1936, 18, p. 622-30.
- Meinertz (J.).* — Zur Entstehung, Erkennung und Behandlung der perniziösen Anämia und einiger anderer Anämieformen. *Med. Klin.*, 1936, 32, p. 529-33.
- Melocchi (W.).* — L'anemia ipocromica achilica. *Giorn. di Clin. Med.*, 1934, 15 p. 251-262.
- Merklen (P.), Israël (L.) et Froehlich (F.).* — Le sang chez les anciens gastrectomisés. *Presse Méd.*, 1936, 44, p. 1065-66.
- Merklen (P.), Israël (L.) et Froehlich (F.).* — La sécrétion gastrique des gastrectomisés. *Nutrition*, 1936, 6, p. 347-351.
- Merklen (P.), Israël (L.), Froehlich (F.) et Jacob (A.).* — Le sang des gastrectomisés. *Nutrition*, 1936, 6, p. 337-346.
- Mettier (S. R.), Kellogg (F.) and Purviance (K.).* — Hypochromic anemia in gastrectomized dogs. Effect of beef, iron, liver extract on hemoglobin. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1936, 33, p. 499-501.

Meulengracht (E.). — Simple achylic anemia after gastro-enterostomy and partial gastrectomy. *Acta Med. Scand.*, 1934, 81, p. 87-106.

Meulengracht (E.). — Continued investigations on the presence of the anti-anaemic factor in preparations of dried stomach substance from the cardia, fundus and pylorus regions; preparations from the cardia region. *Acta Med. Scand.*, 1935, t. 85, p. 50-78. — Preparations from the duodenum. *Acta Med. Scand.*, 1935, 85, p. 79-88

Meulengracht (E.). — Stomach and pernicious anaemia. *Lancet*, 1935, 228, 1, p. 493.

Meulengracht (E.). — Pyloruskirtelorganet og dets Forhold til pernicios Anaemia. *Nord. Med. Tidsskrift.*, 1935, 9, p. 865-878.

Meulengracht (E.). — Weitere Untersuchungen über Pylorusdrüsen und Brunnersche Drüsen in ihrer Beziehung zur perniziösen Anämia. *Z. f. klin. Med.*, 1936, 130, p. 468-496.

Meyer-Burgdorff (H.). — Die pathologische Physiologie des Verdauungskanals nach Magenresektion. *Chirurg.*, 1934, 6, p. 601-611.

Micheli (F.). — Achilia gastrica e anemie. *Arch. ital. d. mal d'app. dig.*, 1935, 3, p. 528-550.

Miller (D. K.) and Rhoads (C. P.). — The experimental production of loss of hematopoietic elements of the gastric secretion and of the liver in swine with achlorhydria and anemia. *J. Clin. Investigations*, 1935, 14, p. 153-72.

Mogensen (E.). — Iron treatment in pernicious anemia. *Acta Med. Scand.*, 1934, 84, p. 25-35.

- Morawitz (P.).* — — Agastrische Anämien und ihre Beziehungen zur Anaemia perniciosa. Arch. f. Verdauungskrankh., 1930, 47, p. 305-317.
- Morhardt (P. E.).* — Le traitement de l'anémie pernicieuse et le suc gastrique. Presse Médicale, 1933, 41, p. 294-296.
- Morley (J.) and Roberts (W. M.).* — The technique and results of partial gastrectomy for chronic gastric ulcer. With a note on gastric analysis following partial gastrectomy. Brit. J. Surg., 1928-1929, 16, p. 239-252.
- Moschcowitz (E.).* — The relation of achlorhydria to pernicious anemia. Arch. Int. Med., 1931, 48, p. 171-186.
- Mouzon (J.).* — L'opothérapie gastrique (méthode de Castle) dans le traitement de l'anémie pernicieuse. Presse Médicale, 1930, 38, p. 847-850.
- Moynihan (B. G. A.).* — A case of complete gastrectomy. Lancet, 1911, 89, II, p. 430-431.
- Mullinex (R. B.), Dragstedt (C. A.) and Bradley (J. D.).* — Hemoglobin regeneration in gastrectomized dogs. Am. J. Physiol., 1933, 105, p. 443-449.
- Naegeli (O.).* — Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 5^e éd., Springer, Berlin, 1931.
- Naegeli (O.).* — Ueber die Entstehung und Behandlung der Anämien. Wien. klin. Woch., 1935, 48, p. 225-229.
- Naegeli (O.).* — Die Beziehungen des Magen-Darmkanals zur Blutbildung und zur Entstehung von Anämien. (Avec discussion). Helvetica Medica Acta, 1936, 3, 581-589.

- Nyfeldt (A.)*. — Fabers syndrom og pernicios anæmia. Ugeskr. Laeg., 1935, 97, p. 472-474.
- Otto (H.)*. — Die Ulkuserythrocytose. Med. Klin., 1935, 31, p. 1105-06.
- Otto (H.)*. — Vorkommen und Ursache der Erythrocytose. Med. Klin., 1935, 31, p. 1635-37.
- Perman (E.)*. — Die Azidität im Magen nach Ventrikelresektionen. 34^e Tag. der Vers. Nordwestdeutscher Chirurgen. Zbl. f. Chirurgie, 1927, 54, p. 2266.
- Petri (S.)*, *Böggild (D.)*, *Ohlsen (R. S.)* und *Busch (F.)*. — Experimentelle Untersuchungen über gastrogene Anämien (bei Hunden). I. Acta Path. et Microbiol. Scand., 1935, 12, p. 329-351.
- Petri (S.)*, *Ohlsen (A. S.)* und *Böggild (D.)*. — Experimentelle Untersuchungen über gastrogene Anämien (bei Hunden). II. Acta Path. et Microbiol. Scand., 1935, 12, p. 460-490.
- Petri (S.)*, *Ohlsen (A. S.)* and *Böggild (D.)*. — Experimentelle Untersuchungen über gastrogene Anämien bei Hunden. Uebersicht über eigene bisherige Versuchsergebnisse. Acta Med. Scand., 1935, 87, p. 14-32 et Folia Haematologica, 1936, 54, p. 150-164.
- Planteydt (J. M.)*. — Transition of hypochromic anemia into hyperchromic anemia a many years after gastric resection (en hollandais). Nederl. Tijdschr. v. geneesk, 1935, 79, p. 4153-56.
- Poole (A. K.)* and *Foster (L. C.)*. — Chronic syphilitic (?) gastritis with total gastrectomy and pernicious anemia. J. Am. Med. Ass. 1931, 96, p. 2187-2190.

- Quincke (H.).* — Ueber perniciöse Anemie. Samml. klin. Vorträge n° 100, Leipzig, 1876 (Inn. Med. 34), p. 797-818.
- Richter (O.), Ivy (A. C.) and Kim (M. S.).* — Action of human « pernicious anemia liver extract ». Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1932, 29, p. 1093-1098.
- Richter (O.), Meyer (A. F.) and Ivy (A. C.).* — The treatment of pernicious anemia with horse liver extract. (Prelim. Report). J. Am. Med. Ass., 1932, 98, p. 1623-25.
- Richter (O.), Ivy (A. C.) and Meyer (A. F.).* — A study on the dog's stomach and liver for substances effective in pernicious anemia. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1934, 31, p. 550-552.
- Ridder (O.).* — Achylia gastrica und familiäres Vorkommen von Bluterkrankungen insbesondere Anaemia perniciosa. Münch. med. Woch., 1936, 83, p. 138-39.
- Rieder (W.).* — Spätblutbild nach ausgedehnter Magenresektion. Zbl. f. Chirurgie, 1934, 61, p. 722-723.
- Rowlands (R. A.) and Simpson (S. L.).* — Addisonian anaemia following gastrectomy and gastrojejunostomy. Lancet, 1932, 223, II, p. 1202-1209.
- Schauman (O.) und Saltzman (F.).* — Die perniziöse Anämie, in : Die Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe, t. II, Springer, Berlin, 1925, p. 100-258.
- Scheidel (H.).* — Perniziöse Anämie nach Magenresektion. Med. Klin., 1930, 26, p. 243-44.

Scheidel (H.). — Ueber das Vorkommen, die Aetiology, die Symptomatologie und den Verlauf der perniziösen Anämie. Münch. med. Woch., 1933, 80, p. 302-305.

Schemensky (W.). — Zur Pathologie der perniziösen Anämie. Therapeutische Erfolge mit Verfütterung getrockneten Schweinedickdarpulvers. Z. f. klin. Med., 1935, 128, p. 428-438.

Schilling (V.). — Die Zunahme der Anaemia perniciosa. Kritischer Bericht über die Ergebnisse einer Umfrage der Berl. med. Ges. — Med. Klin., 1927, 23, p. 415-420 et 453-458.

Schulten (H.). — Ueber die essentielle hypochrome Anämie (achylische Chloranämie) und ihre Beziehungen zur perniziösen Anämie. Münch. med. Woch., 1932, 79, p. 665-667.

Schulten (H.). — Ueber die essentielle hypochrome Anämie und verwandte Krankheitsbilder. Erg. d. inn. Med. u. Kinderheilkunde, 1934, 46, p. 236-68.

Schulten (H.). — Zur Klinik der essentiellen hypochromen Anämie. Münch. med. Woch., 1935, 82, p. 697-699.

Seyderhelm (R.), Lehmann (W.) und Wichels (P.). — Intestinale perniziöse Anämie beim Hund durch experimentelle Dünndarmstriktur. Krankheitsforsch., 1927, 4, p. 263-279.

Sharp (E. A.), Mc Kean (R. M.) and Heide (E. C. V.). — Pernicious anemia. The behavior of various extracts of stomach and duodenum used to induce remissions. Ann. Int. Med., 1931, 4, p. 1282-86.

- Shumacker (H. B.), Jr. and Wintrobe (M. M.).* — Experimental gastrectomy; effects on blood morphology, especially when complicated by infection or liver damage. Bull. Johns Hopkins Hosp. 1935, 57, p. 384-402.
- Silberstein (F.) und Hauswirth (L.).* — Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung des Duodenums für den Stoffwechsel. Schweiz. med. Woch., 1931, 12, p. 885-88.
- Singer (K.).* — Achylie und Anämie. Zur Kenntnis ihrer Beziehungen. Klin. Woch., 1932, 11, p. 1459-1462.
- Singer (K.).* — Physiologie und Pathologie des Antiperniciosaprinzips. Erg. d. inn. Med. u. Kinderheilkunde, 1934, 47, p. 421-547.
- Singer (K.).* — Experimentelle Beiträge zum Problem der Pathogenese der perniziösen Anämie. II. Mitt. zur Kenntnis der Anämien bei künstlich mit *Bothriocephalus latus* infizierten agastri-schen Hunden sowie der Sekretionsverhältnisse des Castleschen Prinzips bei dieser Tierart. Z. f. exp. Med., 1935, 95, p. 762-771.
- Singer (H. A.) and Steigman (F.).* — Pernicious anemia following resection for gastric syphilis. Am. Journ. Syph. and Neurol., 1934, 18, p. 444-457.
- Smidt (H.).* — Ueber Magenresektionen und Magenchemismus. Arch. f. klin. Chir., 1924, 130, p. 307-322.
- Smithies (F.).* — Gastric function following gastroenterostomy. An analysis of 273 cases. Surg. Gyn. Obst., 1918, 26, p. 275-281.

Stahnke (E. N.). — Ueber totale Magenresektionen.

Zbl. f. Chirurgie, 1933, 60, p. 865-70.

Stern (G.). — Untersuchungen über Magen- und Pankreasfunktion nach ausgedehnter Magenresektion. Wien. klin. Woch., 1929, 42, p. 1560-1563.

Strandell (B.). — Pernicious anemia. A study of 117 cases. Acta Med. Scand., 1931, Suppl. 40, p. 1-124.

Strauss (A. A.), Bloch (L.), Friedmann (J. C.), Meyer (J.) and Parker (M. L.). — Subtotal gastrectomy for duodenal ulcer. Ten years experience and clinical end results. Journ. Am. Med. Ass., 1930, 95, p. 1883-1889.

Straus (M. B.) and Castle (W. B.). — Amount of material effective in pernicious anemia present in dog liver. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1933-1934, 31, p. 360-363.

Sturgis (C. C.), Isaacs (R.), Goldhamer (S. M.), Bethell (F. H.), and Farrar (G. E.). — Blood. A review of the recent literature. Arch. Int. Med., 1935, 55, p. 1001-1081.

Taleno (S.). — Ueber 3 Fälle von Totalexstirpation des Magens, insbesondere über deren postoperative Blutbefunde. Arch. f. klin. Chirurgie, 1936, 184, p. 681-688.

Tempka (T.). — L'hépatogastrothérapie, considérée à la lumière de la théorie de carence de la maladie de Biermer, est-elle réellement un traitement substitutif? Acta Med. Scand. 1936, 87, p. 567-596.

Thiele (W.). — Ueber das Verhältnis einiger zu Gastritis führender Krankheiten zur perniziösen Anämie. Deutsch med. Woch., 1938, 64, p. 1503-1506.

- Tuchfeld (F.)*. — Ulcus duodeni und Polyglobulie.
Zur Frage : Magenfunktion und rotes Blutbild.
Med. Klin., 1931, 27, p. 130-131.
- Uhlorn (E.)*. — Totale Extirpationen des Magens.
Arch. f. klin. Chir., 1927, 144, p. 593-611.
- Ungley (C. C.)*. — Pernicious anaemia following gastrectomy and splenectomy. Lancet, 1932, 223, II, p. 1426-27.
- Uotila (U.)*. — On the presence of antianemic activity in the ileal part of the small intestine. Preliminary communication. Acta Med. Scand., 1936, 89, p. 50-56.
- Varadi (S.)*. — Contribution au problème de la pathogénie de l'anémie pernicieuse. Sang, 1934, 8, p. 39-48.
- Vaughan (J. M.)*. — Anaemia following gastric operations. Lancet, 1932, 223, II, p. 1264-68.
- Vedder (A.)*. — Zur Pathogenese der perniziösen Anämie (Addison-Biermersche Krankheit). Erg. d. inn. Med. u. Kinderheilk., 1930, 38, p. 272-354.
- Veto (C. A.)*. — Ricerche ematologiche nei resecati dello stomaco e considerazioni sull'anemia perniciosa dopo resezione gastrica. Arch. ital. mal. app. diger., 1932, 1, p. 97-113.
- Vlados (Ch.) et Bondarenko (E.)*. — Etiologie et pathogénie de l'anémie de Biermer. Sang, 1934, 8, p. 369-414.
- Vlados (H.), Bagdasarov (A.), Dulcin (M.) and Bondarenko (E.)*. — The part taken by the stomach in the regulation of blood-formation. Acta Med. Scand., 1936, 88, p. 295-311.

Volhard (E.). — Ueber die Beziehungen zwischen Polycythämie und Antiperniciosaprinzip. Zbl. f. inn. Med., 1936, 57, p. 342-352.

Walters (W.). — Total gastrectomy for carcinoma. J. Am. Med. Ass., 1933, 100, p. 804-806.

Walters (W.). — Gastric acidity following operations for gastric and duodenal ulcer. Control Soc. f. Clin. Res., nov. 1 et 2, 1935, J. Am. Med. Ass., 1936, 106, p. 413-14.

Waugh (Th. R.). — Hypochromic anemia with achlorhydria. Arch. Int. Med., 1931, 47, p. 71-81.

Waugh (Th. R.). — Pernicious anaemia in an individual with familial haemolytic jaundice. Fol. haemat., 1935, 53, p. 291-303.

Wilbur (D. L.) and Ochsner (H. C.). — The association of polycythemia vera and peptic ulcer. Ann. Int. Med., 1935, 8, p. 1667-1672.

Wilkinson (J. F.). — The gastric secretion in pernicious anaemia. Quart. Journ. Med., 1932, 25, 1 de la nouvelle série, p. 361-386.

Wilkinson (J. F.) and Brockbank (W.). — The importance of familial achlorhydria in the aetiology of pernicious anaemia. Quart. J. Med., 1930-31, 24, p. 219-238.

Witts (L. J.). — Simple achlorhydric anaemia. Guy's Hosp. Rep. 1930, 80, p. 253-296.

Witts (L. J.). — The pathology and treatment of anaemia. Lancet, 1932, 222, I, p. 495-500, 549-557, 601-605, 653-657.

Wolf (K.) und Reimann (F.). — Analyse eines Falles von perniziöser Anämie mit erhaltener Salzsäuresekretion und mit Vorhandensein des Castleschen Fermentes («intrinsic factor») im Magen. Z. f. klin. Med., 1936, 130, p. 789-807.

Wotzka (K.). — Sonderformen gastrogener Anämien. Deutsch. med. Woch. 1935, 61, p. 1548-1550.

Wright (D. O.). — Macrocytic anemia and hepatic cirrhosis. Am. J. Med. Sc. 1935, 189, p. 115-119.

Imprimerie 7 bis, Rue des Suisses, Paris
